

Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue
et
Université de Sherbrooke

**SYSTÈMES INHIBITEURS DE LA DOULEUR CHEZ DES SUJETS SAINS ET
DES PATIENTS SOUFFRANT DE DOULEURS CHRONIQUES**

par
Nancy Julien

Département des sciences de la santé
Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue

Thèse présentée au Département des sciences de la santé de l'Université du Québec en
Abitibi-Témiscamingue et à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de
l'Université de Sherbrooke
en vue de l'obtention du grade de
philosophiae doctor (Ph.D.) en sciences cliniques

Mai 2008



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-48557-6

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-48557-6

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.



Canada

IDENTIFICATION DU JURY

- **Président-rapporteur :**

André Gagnon, Département des sciences du développement humain et social, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue

- **Directeur de recherche :**

Serge Marchand, Faculté de médecine, Département de chirurgie, Université de Sherbrooke

- **Membre du jury :**

Louis Gendron, Faculté de médecine, Département de physiologie et biophysique, Université de Sherbrooke

- **Évaluateur externe :**

Gilles Lavigne, Faculté de médecine dentaire, Département de santé buccale, Université de Montréal

À mes parents

RÉSUMÉ

La douleur chronique représente un défi pour tout domaine d'intervention. Plusieurs facteurs, tels que des changements au niveau du système responsable de la douleur, contribueraient au développement et au maintien de la douleur chronique. De fait, des déficits d'inhibition du message nociceptif joueraient un rôle dans la pathologie de certains syndromes douloureux. L'inhibition du message nociceptif se fait à tous les niveaux du système nerveux central (spinal, tronc cérébral et cortical). Cette thèse s'est intéressée aux systèmes inhibiteurs descendants du tronc cérébral et le test de la sommation spatiale a été privilégié pour en étudier le fonctionnement. Ce test compare la perception de la douleur causée par l'immersion progressive de différents segments du bras dans de l'eau froide nociceptive au cours d'une séance ascendante (la surface stimulée augmente des doigts à l'épaule) et d'une séance descendante (la surface stimulée diminue de l'épaule aux doigts). Les indicateurs d'un recrutement optimal des systèmes d'inhibition sont (1) une perception de la douleur significativement inférieure au cours de la séance descendante qu'au cours de la séance ascendante et (2) une relation positive entre la surface stimulée et la perception de la douleur au cours de la séance descendante seulement.

Nous avons d'abord comparé le fonctionnement des systèmes d'inhibition de la douleur de patients fibromyalgiques (douleur diffuse) à ceux de patients lombalgiques chroniques (douleur localisée) et de sujets sains (aucune douleur). Nous avons ensuite cherché à comprendre l'identité de certains neurotransmetteurs possiblement impliqués

dans l'activation des systèmes inhibiteurs du test de sommation spatiale. Plus spécifiquement, l'implication des opioïdes endogènes a été évaluée par l'injection de naloxone, un antagoniste non spécifique des récepteurs opioïdes.

Ensemble, les données découlant de nos travaux suggèrent que les systèmes endogènes d'inhibition de la douleur activés par le test de la sommation spatiale impliquent des opioïdes endogènes et que les systèmes endogènes d'inhibition de la douleur du tronc cérébral sont déficients dans le syndrome douloureux de la fibromyalgie. Nos travaux supportent l'importance de prévenir ou de renverser les déficits d'inhibition afin d'améliorer la prise en charge de la douleur chronique.

Mots clés : douleur, systèmes endogènes d'inhibition de la douleur, sommation spatiale, fibromyalgie, naloxone.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ILLUSTRATIONS	iv
Tableau	iv
Figures	iv
LISTE DES SIGLES, ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES	v
INTRODUCTION	1
La douleur : un phénomène complexe	1
« Système de la douleur » - physiologie et neurochimie	4
La détection	4
La transmission et l'intégration segmentaire	6
L'intégration supra-spinale et l'interprétation	9
Voies spinothalamiques et thalamocorticales	9
Cortex	10
La modulation	11
Niveau spinal	12
Niveau du tronc cérébral	12
Contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive	15
Niveau cortical	18
Les opioïdes	19
Fibromyalgie	23
Épidémiologie, diagnostic et présentation clinique	23

Étiologie d'origine centrale – anomalies des systèmes de modulation de l'information nociceptive	25
Anomalies biochimiques	25
Anomalies du seuil de douleur	26
Anomalies des systèmes inhibiteurs descendants	27
Autres types d'anomalies	27
La sommation spatiale	28
Test de sommation spatiale chez l'humain	30
Test de sommation spatiale et CIDN	35
Objectifs et hypothèses	38
AVANT-PROPOS DE L'ARTICLE 1	41
RÉSUMÉ DE L'ARTICLE 1	42
ARTICLE 1	44
AVANT-PROPOS DE L'ARTICLE 2	68
RÉSUMÉ DE L'ARTICLE 2	69
ARTICLE 2	71
DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION	90
Fibromyalgie et systèmes endogènes d'inhibition de la douleur	91
Niveau spinal	91
Niveau du tronc cérébral	91
Niveau cortical	92
En somme	93
Systèmes inhibiteurs descendants et opioïdes endogènes	94

Systèmes inhibiteurs descendants et douleur chronique.....	96
Fibromyalgie et désordre du SNC.....	98
Limites	101
Avenues de recherche	102
Conclusion	103
REMERCIEMENTS	104
LISTE DES RÉFÉRENCES	106
APPENDICES	
AUTORISATION DES AUTEURS POUR L'INTÉGRATION DE L'ARTICLE 1	121
AUTORISATION DE L'ÉDITEUR POUR L'INTÉGRATION DE L'ARTICLE 1	124
AUTORISATION DES AUTEURS POUR L'INTÉGRATION DE L'ARTICLE 2	129
AUTORISATION DE L'ÉDITEUR POUR L'INTÉGRATION DE L'ARTICLE 2	131

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Tableau

Tableau 1. Principaux modèles expérimentaux utilisés dans l'étude des systèmes modulateurs du message nociceptif chez l'humain	17
Tableau 2. Sélectivité de la naloxone pour ses récepteurs	22
Tableau 3. Suggestions méthodologiques pour les futures études s'intéressant aux systèmes inhibiteurs descendants dans la douleur chronique	97

Figures

Figure 1. Cascade d'événements suite à une lésion tissulaire.....	5
Figure 2. Voie spinothalamique	7
Figure 3. Voie spinoréticulaire	7
Figure 4. Activation corticale de la douleur.....	11
Figure 5. Schématisation de divers systèmes inhibiteurs descendants s'exerçant sur la transmission spinale des messages nociceptifs	13
Figure 6. Sites d'action principaux des opioïdes au niveau des voies de la douleur	21
Figure 7. Représentation schématique du test de sommation spatiale.....	31
Figure 8. Prédications et observations des séances du test de sommation spatiale	32
Figure 9. L'intensité de la douleur lors du test de sommation spatiale.....	33
Figure 10. Représentation schématique de la procédure « bras complet + séance ascendante ».	34
Figure 11. Réponses de deux neurones de projection enregistrées chez un rat « spinalisé » et chez un rat « intact »	37

LISTE DES SIGLES, ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

AMPA : récepteur ionotropique α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone

CIDN : contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive

IASP : International Association for the Study of Pain (Association internationale pour l'étude de la douleur)

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LCR : liquide céphalo-rachidien

NMDA : récepteur ionotropique N-méthyl-D-aspartate

S1 : aire somatosensorielle primaire

S2 : aire somatosensorielle secondaire

SGPA : substance grise périaqueducule

SNC : système nerveux central

TEP : tomographie par émission de positons

VPL : noyaux ventro-postéro-latéraux

VPM : noyaux ventro-postéro-médians

INTRODUCTION

La douleur : un phénomène complexe

La douleur est un phénomène complexe auquel s'intéressent non seulement la biologie et la médecine, mais également la psychologie et les sciences sociales. Elle est multidimensionnelle puisque des composantes sensorielles et psychologiques sont impliquées dans la sensation douloureuse. La définition proposée par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) en tient compte. Elle la définit comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en de tels termes » (Merskey et Bogduk, 1994). La douleur est une expérience subjective; elle est associée à notre perception de l'événement et elle est influencée par nos expériences passées (Marchand, 1998). Elle peut être aiguë ou chronique. Sous sa forme aiguë, la douleur est utile et normale. Elle survient à la suite d'une blessure, d'un accident, d'une chirurgie. Elle est brève, c'est-à-dire d'une durée de moins de trente jours habituellement. Elle joue le rôle de signal d'alarme qui permet de protéger l'intégrité physique de l'organisme. La douleur aiguë est un symptôme. Sous sa forme chronique, par contre, la douleur est pathologique et son utilité biologique n'est pas claire. Elle persiste au-delà de la période normale de recouvrement d'une maladie ou d'un accident. Elle outrepassa son rôle de signal d'alarme et devient même une menace pour l'organisme. La douleur chronique n'est pas un simple symptôme; elle doit être considérée comme une maladie à part entière (Zimmermann, 2004). De fait, « à l'instar des autres fonctions de l'organisme, le

système physiologique qui génère la douleur peut, lui aussi, être atteint par la maladie » (Le Bars et al., 2001, p. 348).

La « douleur-maladie » représente un défi à relever pour tout domaine d'intervention qui s'intéresse à l'humain. En effet, les conséquences négatives de la douleur chronique ont des répercussions majeures qui se font sentir tant au niveau physique, psychologique que social. Un meilleur contrôle de la douleur chronique passe nécessairement par la prévention. Dans ce sens, l'identification des facteurs de risque de passage à la chronicité est essentielle. Plusieurs sont suggérés dans la littérature, mais il est difficile pour l'instant d'en venir à un consensus compte tenu de la présence de plusieurs obstacles méthodologiques. Les études prospectives, qui permettent de distinguer les causes des conséquences, sont rares (Papageorgiou et al., 1996; Smith et al., 2004). Les revues de synthèse sont peu nombreuses, et elles s'intéressent principalement à la lombalgie, la condition qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études. De plus, dépendamment de l'opérationnalisation de la chronicité, en termes de durée des symptômes, de reprise ou non du travail, ou de sévérité de l'incapacité fonctionnelle par exemple, les résultats diffèrent (Gauthier et al., 2006).

L'hétérogénéité des populations, des situations cliniques et des milieux de recrutement (communautaires, médicaux, occupationnels) complique aussi l'interprétation des résultats (Pincus et al., 2002).

Malgré ces réserves méthodologiques, des facteurs ont été identifiés comme étant prédictifs de chronicité. Ils sont présentés ici en reprenant la catégorisation proposée

par Fayad et al. (2004). Il y aurait tout d'abord des facteurs individuels, comme le fait d'être de sexe féminin (Cote et al., 2001; Leiknes et al., 2007; Thomas et al., 1999), d'avoir un âge élevé (Cote et al., 2001; Jung et al., 2004; Müller et al., 1999), des antécédents de douleur aiguë ou chronique (Turner et al., 2004; Wiendels et al., 2006), un historique d'événements traumatiques ou stressants (Linton, 1997; Young Casey et al., 2008) et des prédispositions génétiques (Buskila, 2007; Diatchenko et al., 2005; Edwards, 2006). Il y aurait aussi des facteurs cliniques, comme la sévérité de l'incapacité fonctionnelle (Gauthier et al. 2006; Valat et al., 2000), la durée de l'épisode douloureux (Macfarlane et al., 1999) et la sévérité de la douleur (Gauthier et al., 2006; Jung et al., 2004; Turner et al., 2004). Il y aurait finalement des facteurs psychologiques, comme la présence de détresse (Pincus et al., 2002), de dépression (Cherkin et al., 1996; Hasenbring et al., 1994; Young Casey et al., 2008) et de pensées catastrophiques (Gauthier et al., 2006; Severeijns et al., 2005). Une difficulté à « faire face » (coping) (Burton et al., 1995; Hasenbring et al., 1994) et une insatisfaction au travail (Valat et al., 2000) favoriseraient aussi le passage à la chronicité.

Un enchevêtrement de facteurs individuels, cliniques et psychologiques contribueraient donc au passage de la douleur aiguë à la douleur chronique. Cette dernière est caractérisée non seulement par les facteurs mentionnés ci-dessus, mais également par des changements au niveau du système responsable de la douleur. La section suivante s'intéressera justement à la description de ce système et à la mise en lumière de certains changements, particulièrement ceux liés à l'inhibition du message douloureux.

« Système de la douleur » – physiologie et neurochimie

Le « système de la douleur » est composé des structures du système nerveux impliquées dans la détection, la transmission, la modulation, l'intégration et l'interprétation d'informations d'intensité suffisante pour provoquer une lésion tissulaire. Ces informations sont dites nociceptives. Le « système de la douleur » inclut les voies ascendantes et un réseau de structures cérébrales.

La détection

La détection des informations nociceptives se fait au niveau des terminaisons libres, nommées aussi nocicepteurs, qui sont liées à des fibres nerveuses périphériques A δ et C (Raja et al., 1999). La première a un petit diamètre et est myélinisée, la seconde est fine et dépourvue de myéline. Les fibres A δ véhiculent donc les messages nociceptifs plus rapidement vers la moelle épinière, elles sont responsables de la première douleur à la suite d'une stimulation nociceptive, alors que les fibres C, plus lentes, sont responsables de la seconde douleur (Raja et al., 1999).

À la suite d'une lésion tissulaire, des substances provenant des cellules sanguines, des macrophages et des nocicepteurs activent et/ou sensibilisent les nocicepteurs (Levine et Reichling, 1999). Il en résulte une soupe chimique inflammatoire composée de plusieurs ingrédients algogènes (tels que : bradykinine, potassium, prostaglandines, histamine, sérotonine, adénosine triphosphate, interleukines, interféron, facteurs de

croissance tumoral, substance P, peptide lié à la calcitonine) et qui aura comme conséquence d'abaisser les seuils de douleur des nocicepteurs (Figure 1).

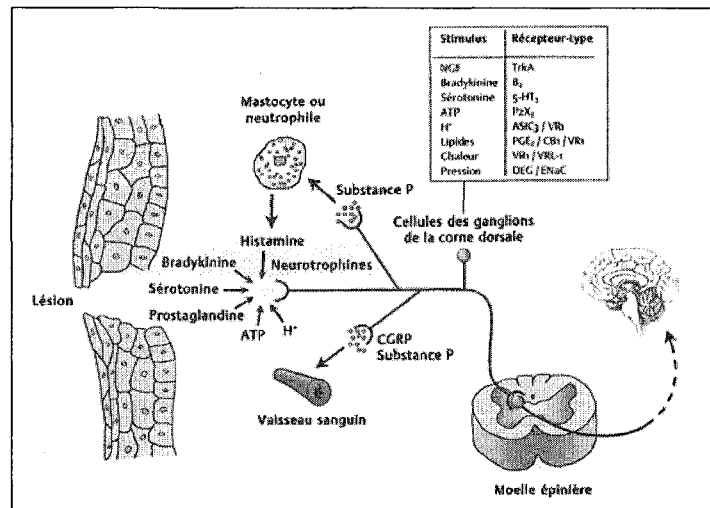


Figure 1. Cascade d'événements suite à une lésion tissulaire. La lésion entraîne le relâchement de substances pro-nociceptives qui sensibilisent les nocicepteurs; source de l'hyperalgésie primaire. Tandis que l'hyperalgésie secondaire est une sensibilisation des neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle épinière (tiré de Beaulieu, 2005) (Source originale : Julius et Basbaum, 2001).

Une stimulation nociceptive subséquente dans cette région sera donc perçue de façon exagérée. Lors de ce processus inflammatoire, des nocicepteurs amyéliniques habituellement « silencieux » pourront être activés par des stimulations nociceptives thermiques et mécaniques (McMahon et Koltzenburg, 1990; Schmidt et al., 1995).

La transmission et l'intégration segmentaire

Les fibres A δ et C gagnent le système nerveux central (SNC) par les racines dorsales de la moelle épinière ou par leur équivalent au niveau du nerf trijumeau (Byers et Bonica, 2001) pour faire un premier contact synaptique avec les neurones de projection. Ces neurones de projection, de type nociceptif-spécifique ou nociceptif non spécifique, sont à l'origine des voies ascendantes (spinothalamiques et spinoréticulaires, entre autres). La majorité croise la ligne médiane de la moelle, en passant devant le canal de l'épendyme, pour former les voies ascendantes dans le quadrant antérolatéral (Figures 2 et 3). Les neurones nociceptifs-spécifiques et non spécifiques projettent essentiellement vers la formation réticulée, le mésencéphale et les noyaux latéraux et médians du thalamus. Du thalamus, l'information nociceptive est relayée vers les aires sensori-discriminatives du cortex somatosensoriel et vers les aires motivo-affectives du système limbique. Ces structures corticales et sous-corticales seront vues plus loin.

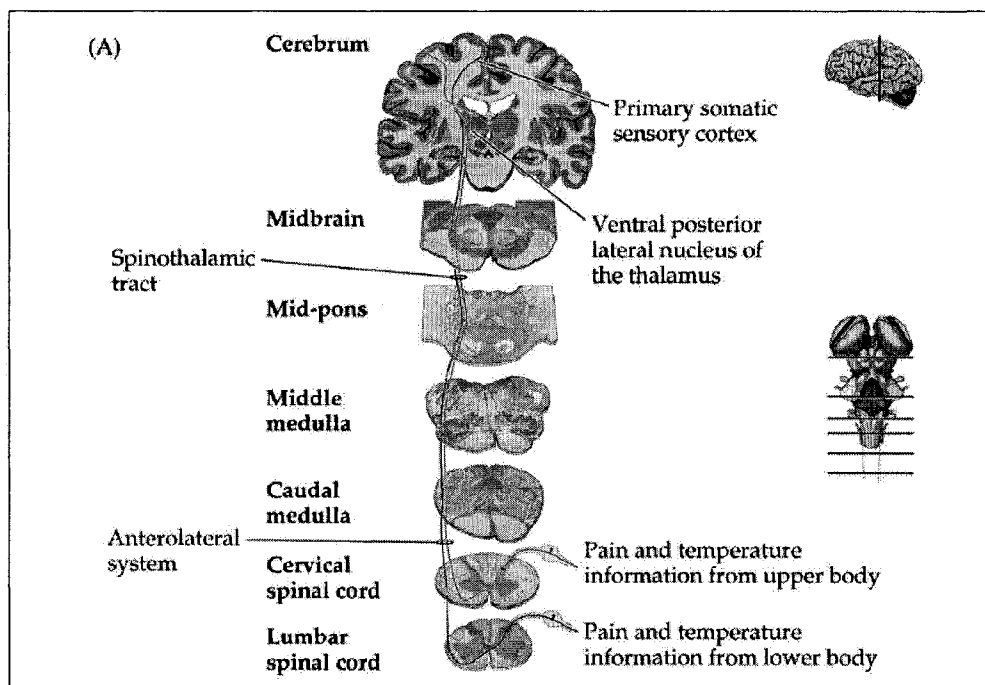


Figure 2. Voie spinothalamique. Voie principale qui conduit au cortex cérébral les informations périphériques relatives à la douleur et à la température (tiré de Purves, 2004)

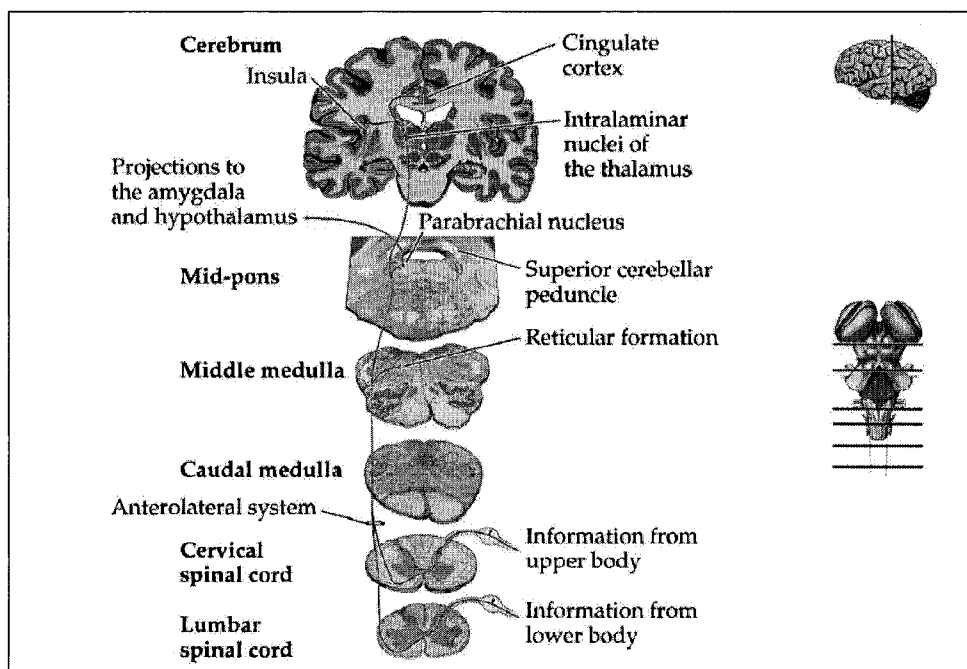


Figure 3. Voie spinoréticulaire. Voie qui conduit au cortex cérébral les informations périphériques relatives à la douleur en faisant d'abord synapse dans différentes structures du tronc cérébral (tiré de Purves, 2004).

La corne postérieure de la moelle épinière est un premier endroit clé pour l'intégration et la modulation du message nociceptif. En effet, elle est le site d'un premier contact synaptique entre les nocicepteurs et les neurones de projection, et elle regorge de neuromédiateurs. Les nombreux neuromédiateurs relâchés dans cette synapse peuvent être classés en deux groupes : acides aminés excitateurs et peptides. Pour n'en nommez que quelques-uns, pensons au glutamate et à l'aspartate pour le premier groupe et à la substance P et au peptide lié à la calcitonine, pour le second (Headley et Grillner 1990). Le glutamate est un acteur important non seulement dans la transmission spinale des messages nociceptifs, mais aussi dans la sensibilisation des neurones de projection (Figure 1). Cette sensibilisation, qui amène une extension de la zone d'hypersensibilité aux tissus sains avoisinant la lésion initiale, pourra être passagère (persiste de quelques heures à plusieurs jours) ou soutenue (persiste même une fois la blessure disparue). Suite à une lésion tissulaire, le glutamate agira en se liant à des récepteurs métabotropiques (liés à une protéine G) et à des récepteurs ionotropiques (liés à un canal ionique) de type AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate) en post-synaptique (Scatton, 1993). Lorsque la stimulation nociceptive est faible, les récepteurs NMDA sont peu sollicités. Par contre, lorsque la stimulation est intense et qu'elle perdure, l'ion magnésium, qui bloque le canal ionique dans les conditions physiologiques normales, est déplacé par la dépolarisation du neurone et les récepteurs NMDA sont activés. Cette activation produira une cascade d'événements intracellulaires provoquant la modification des propriétés fonctionnelles des neurones. Ces modifications s'exprimeront par une augmentation des champs récepteurs, une hypersensibilité à la stimulation nociceptive

(hyperalgésie), une perception de douleur suite à des stimulations normalement indolores (allodynie) et des douleurs spontanées sans stimulation. D'autres acteurs, qui ne seront pas décrits en détail ici, interviennent également dans la mise en place de cet état d'hyperexcitabilité. Pensons à l'action d'autres neuropeptides, notamment à la liaison de substance P sur les récepteurs NK1. Pensons aussi à la microglie et aux astrocytes, qui deviennent « activés » suite à une inflammation/lésion en périphérie, entre autres, et qui jouent un rôle clé dans le processus d'amplification du message douloureux (Watkins et al., 2007).

L'intégration supra-spinale et l'interprétation

Voies spinothalamiques et thalamocorticales

Les informations nociceptives en provenance de la moelle et véhiculées par les deux faisceaux principaux, l'un latéral et l'autre médian, sont projetées sur une multitude de structures cérébrales. D'une part, les informations véhiculées par le faisceau latéral, formé pour l'essentiel par la voie spinothalamique, font un contact synaptique dans le complexe ventro-postérieur du thalamus : les noyaux ventro-postéro-latéraux (VPL) et ventro-postéro-médians (VPM). Elles sont ensuite projetées vers l'aire somatosensorielle primaire (S1) et l'aire somatosensorielle secondaire (S2).

L'organisation somatotopique des noyaux thalamiques VPL et VPM ainsi que de S1 suggèrent que ce réseau neuronal interviendrait dans l'interprétation des dimensions sensorielles telles que la qualité, l'intensité, la localisation et la durée de la douleur (Willis et Westlund, 1997). D'autre part, les informations véhiculées par le faisceau médian, formé pour l'essentiel par la voie spinoréticulaire (ou spinothalamique

médiane), font des contacts synaptiques dans le tronc cérébral et dans les noyaux médians du thalamus. Elles sont ensuite projetées vers des structures du système limbique (insula, cortex cingulaire antérieur) (Willis et Westlund, 1997). Ce réseau neuronal interviendrait dans l'interprétation de la dimension affective, et des qualités émotionnelles, cognitives et comportementales de la douleur. Les contacts synaptiques dans le tronc cérébral, sur des structures telles que la substance grise périaqueducale (SGPA) et les noyaux du raphé, jouent un rôle primordial dans la mise en alerte et dans l'activation des systèmes de modulation descendants, comme nous le verrons dans la prochaine section.

Cortex

Les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle, telles que la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), ont confirmé, d'une part, que les structures cérébrales mentionnées ci-dessus étaient activées pendant des stimulations nociceptives (Bushnell et al., 1999; May, 2007; Talbot et al., 1991; Xu et al., 1997) et, d'autre part, qu'il existait bien des régions anatomo-physiologiques distinctes pour les composantes sensorielles et motivationnelles. En effet, des suggestions hypnotiques ont permis de dissocier la dimension sensorielle de la dimension affective de la douleur, et d'observer, par le fait même, l'activation de structures distinctes propres à chacune (Hofbauer et al., 2001; Rainville et al., 1997). La figure 4 illustre les structures corticales et sous-corticales qui sont généralement activées durant une stimulation nociceptive dans les études

d'imagerie fonctionnelle et met en évidence que la douleur est générée par un réseau neuronal qu'il faut aborder dans son ensemble.

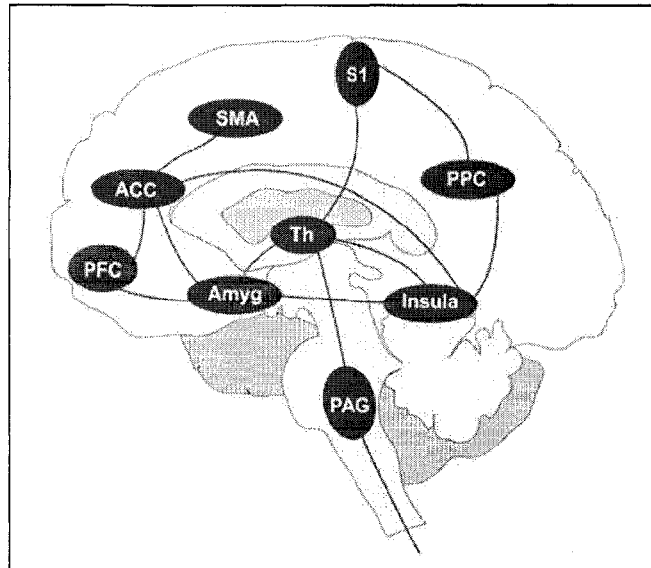


Figure 4. Activation corticale de la douleur. L'imagerie fonctionnelle met en évidence un réseau recruté lors de stimulations nociceptives. Ce réseau est composé de la SGPA, du thalamus, de l'amygdale, de l'insula, de SI, de SII, du cortex pariétal postérieur, du cortex préfrontal, du cortex cingulaire antérieur et de l'aire motrice supplémentaire (tiré de May, 2007).

La modulation

Tel que mentionné précédemment, les afférences nociceptives subissent de nombreuses influences facilitatrices et inhibitrices avant même d'arriver aux centres supérieurs du SNC. Les influences inhibitrices, qui nous intéressent plus particulièrement ici, proviennent de systèmes que l'on retrouve à divers niveaux : spinal, tronc cérébral et cortical (Marchand, 2005). Un survol des systèmes impliqués

aux niveaux spinal et cortical sera fait, et une insistance particulière sera mise sur les systèmes inhibiteurs descendants du tronc cérébral.

Niveau spinal

Au niveau spinal, l'existence de systèmes spécifiques de modulation de l'information nociceptive a d'abord été suggérée par Melzack et Wall (1965) avec la théorie « du portillon » de la douleur (*gate-control*). Ils proposaient, entre autres, que le « portillon » spinal est influencé par l'activité des fibres à gros diamètre ($A\beta$) et des fibres à petit diamètre ($A\delta$, C). L'activité des fibres $A\beta$ inhiberait la transmission des informations nociceptives par le recrutement d'interneurones inhibiteurs dans la substance gélatineuse de la moelle épinière, tandis que l'activité des fibres $A\delta$ et C faciliterait la transmission. Les fibres $A\beta$ exerceraient une inhibition post-synaptique sur les neurones de projection et cette inhibition serait spécifique au dermatome stimulé. Le recrutement des fibres $A\beta$ (par un massage léger ou par une stimulation transcutanée électrique) sur la zone douloureuse peut entraîner une analgésie localisée.

Niveau du tronc cérébral

Au niveau du tronc cérébral, les mécanismes inhibiteurs descendants sont caractérisés par un haut niveau de complexité et de sophistication. Ils sont en fait composés d'un ensemble de systèmes inhibiteurs, comprenant les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs qui seront abordés à la prochaine sous-section (voir Millan, 2002 pour une revue exhaustive). La schématisation des mécanismes inhibiteurs issus du tronc cérébral qui viennent inhiber la transmission spinale des messages nociceptifs

comprend plusieurs parties : (i) la SGPA du mésencéphale ; (ii) le noyau parabrachial, la formation réticulée, la zone du locus cœruleus de la protubérance et la région bulbaire rostro-ventrale qui comprend le noyau raphé magnus, le noyau paragigantocellulaire et le noyau gigantocellulaire; (iii) la corne dorsale de la moelle épinière (Fields et Basbaum, 1999). L'activation de ces systèmes descendants s'exerce également depuis le cortex, l'amygdale, le thalamus et l'hypothalamus (Figure 5).

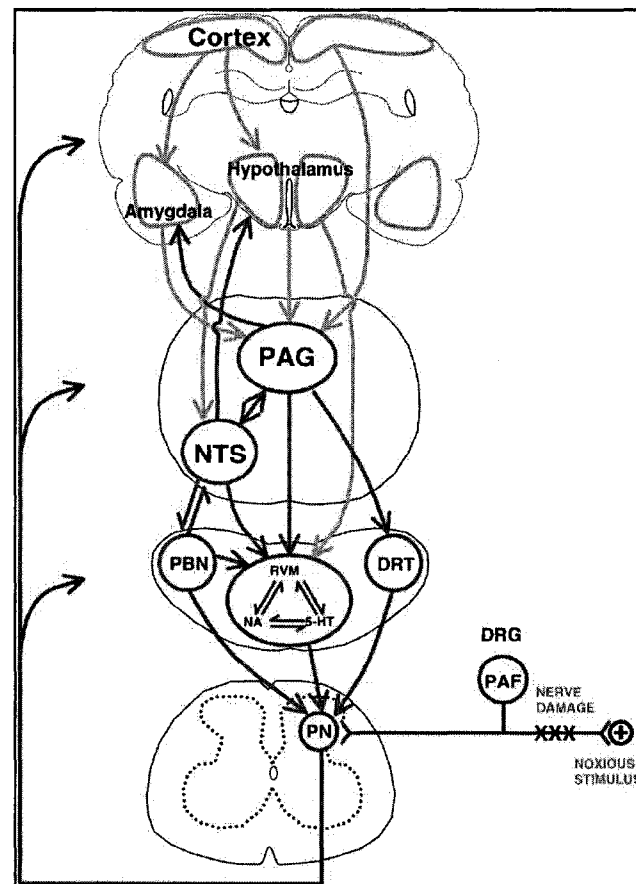


Figure 5. Schématisation de divers systèmes inhibiteurs descendants s'exerçant sur la transmission spinale des messages nociceptifs. Les abréviations se déclinent comme suit : PAF, fibre afférente primaire, DRG, ganglion de la racine dorsale, PN, neurone de projection, PBN, noyau parabrachial, DRT, noyau dorso réticulaire, NTS, noyau du tractus solitaire, PAG, substance grise périaqueducale (tiré de Millan, 2002).

Plusieurs voies ainsi que plusieurs neuromédiateurs sont impliqués dans les mécanismes descendants. Une de ces voies partirait de la SGPA et passerait par le bulbe rachidien. Ainsi, les neurones de la SGPA stimuleraient les neurones de la région bulbaire rostro-ventrale qui, à leur tour, enverraient des projections sérotoninergiques vers la moelle via le faisceau dorsolatéral (Basbaum et Fields, 1984). Une autre voie partirait de la protubérance : les fibres noradrénergiques, dont les corps cellulaires se retrouvent dans les régions A5, A6 (locus coeruleus) et A7, projetteraient directement vers la corne dorsale via le faisceau dorsolatéral (Ruda et al., 1986). Une autre voie partirait de SGPA, mais irait directement vers la moelle (Terman et Bonica, 2001). En somme, les voies efférentes empruntées par les divers systèmes descendants sont nombreuses et demandent toujours d'être étudiées. Parmi les neuromédiateurs impliqués dans les mécanismes descendants, la sérotonine, la noradrénaline et les opioïdes demeurent les plus connus et les plus étudiés, mais la dopamine occupe aussi une place de choix. La dopamine potentialiserait d'ailleurs les effets antinociceptifs (1) des opioïdes au niveau du système de récompense (Zubieta et al., 2003) et (2) de la sérotonine et/ou de la noradrénaline dans les voies inhibitrices descendantes (Munro, 2007). Plusieurs autres neuromédiateurs interviennent également dans les mécanismes descendants (voir Millan, 2002, pour plus de détails). Nous nous attarderons plus particulièrement aux opioïdes dans une autre section.

Contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive

Les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive (CIDN) représentent un type de système inhibiteur activé par l'application de stimuli douloureux. Les afférences nociceptives viennent recruter des structures du tronc cérébral dont certaines projettent des efférences inhibitrices descendantes diffuses vers les différents segments de la moelle. L'analgésie se diffuserait sur la totalité des neurones de projection de la moelle (Le Bars et al., 1979a, 1979b). Les branches ascendantes et descendantes de la boucle qui sous-tendent les CIDN cheminent respectivement dans les faisceaux antéro-latéral (voie spinoréticulaire) et postéro-latéral (Villanueva et al., 1986a, 1986b). Une série d'expériences électrophysiologiques chez des animaux auxquels on induisait des lésions à différents niveaux du tronc cérébral, semble indiquer que la région caudale du bulbe rachidien soit la plus importante pour le déclenchement des CIDN (Willer et al., 1999).

Le degré d'inhibition induit par les CIDN est corrélé à l'intensité du stimulus, à sa durée et à la surface stimulée (Le Bars, 2002). Lorsque différentes températures sont appliquées sur la queue d'un rat (36 °C à 52°C), et que les réponses d'un neurone situé dans le sous-noyau caudalis du trijumeau sont enregistrées, une diminution du nombre de potentiels d'action est observée à partir de 44°C. Plus la température augmente, plus l'effet inhibiteur augmente (Villanueva et Le Bars, 1985). De même, lorsque différentes surfaces de la patte d'un rat (1,9; 4,8; 7,5 et 18 cm²) sont immergées dans de l'eau chaude nociceptive (48°C), et que les réponses d'un neurone de projection située au niveau lombaire sont enregistrées, une diminution du nombre de potentiels

d'action est observée à partir de 7,5 cm². Ainsi, plus la surface stimulée augmente, plus l'effet inhibiteur augmente (Bouhassira et al., 1995).

Des résultats similaires, observés chez l'humain à l'aide du modèle de contre-irritation [expériences jumelant la psychophysique à des enregistrements de réflexes nociceptifs (réflexe R_{III})], suggèrent fortement l'existence de CIDN chez celui-ci (voir Tableau 1 pour une description des modèles expérimentaux). La stimulation électrique du nerf sural à la cheville amène à la fois un réflexe nociceptif dans un muscle fléchisseur de la cuisse et une douleur dans le territoire du nerf. Des stimulations douloureuses hétérotopiques, c'est-à-dire appliquées sur un territoire corporel topographiquement distinct, sont capables de réduire à la fois l'amplitude du réflexe et la perception de la douleur associée. Les systèmes inhibiteurs mis en branle agissent probablement sur des interneurons inhibiteurs spinaux communs aux voies ascendantes et aux réflexes nociceptifs (Willer et al., 1989). Dans une étude impliquant des sujets sains, l'amplitude du réflexe R_{III} et la perception de l'intensité de la douleur étaient mesurées avant et durant l'immersion de la main, pendant 2 minutes, dans un bassin d'eau chaude (42°C à 47°C). À partir de 45°C, l'amplitude du réflexe et la perception douloureuse étaient diminuées. Les diminutions les plus importantes étaient observées pour les températures les plus élevées (Willer et al., 1984). Des résultats semblables ont été obtenus avec des stimulations hétérotopiques de natures différentes : douleur de l'eau froide, douleur ischémique et douleur viscérale (Bouhassira et al., 1994; Talbot et al., 1987; Willer et al., 1984). Par contre, aucune diminution du réflexe R_{III} n'est observée chez des patients ayant subi une lésion complète de la moelle épinière,

confirmant ainsi que des structures supraspinales sous-tendent ce type d'inhibition (Roby-Brami et al., 1987).

Tableau 1

Principaux modèles expérimentaux utilisés dans l'étude des systèmes modulateurs du message nociceptif chez l'humain

Modèle	Définition
Modèle de contre-irritation	Ce modèle compare la perception de la douleur / le seuil de douleur / l'amplitude d'un réflexe causé par l'application d'un stimulus nociceptif avant et pendant l'application d'un autre stimulus nociceptif appliqué à un autre endroit. Le deuxième stimulus est communément appelé <i>stimulus douloureux hétérotopique</i> puisqu'il est appliqué sur un territoire corporel topographiquement distinct du premier stimulus. L'indicateur d'un recrutement optimal des systèmes d'inhibition est une perception de la douleur / un seuil de douleur / une amplitude de réflexe significativement inférieure pendant l'application du deuxième stimulus. Ce modèle permet d'étudier des systèmes inhibiteurs de type CIDN, c'est-à-dire activés par l'application de stimuli douloureux.
Modèle de sommation spatiale	Ce modèle compare la perception de la douleur causée par l'immersion progressive de différents segments du bras dans de l'eau froide nociceptive au cours d'une séance ascendante (la surface stimulée augmente des doigts à l'épaule) et d'une séance descendante (la surface stimulée diminue de l'épaule aux doigts). Les indicateurs d'un recrutement optimal des systèmes d'inhibition sont : (1) une perception de la douleur significativement inférieure au cours de la séance descendante qu'au cours de la séance ascendante et (2) une relation positive entre la surface stimulée et la perception de la douleur au cours de la séance descendante seulement. Ce modèle permet d'étudier des systèmes inhibiteurs de type CIDN, c'est-à-dire activés par l'application de stimuli douloureux.
Modèle de sommation temporelle	Ce modèle s'intéresse à l'augmentation de la perception de la douleur pendant la stimulation répétée à haute fréquence des nocicepteurs (fibres C). Une augmentation disproportionnée de la perception de la douleur, pour une intensité de stimulation gardée constante, serait due au <i>windup</i> (sommation temporelle) de l'activité neuronale centrale et serait indicatif d'un phénomène d'amplification disproportionné. Ce modèle permet d'étudier des systèmes facilitateurs.

Niveau cortical

Au niveau cortical, « il ne fait aucun doute que les manipulations cognitives influencent la perception de la douleur » (Marchand, 2005, p.27). À titre d'exemples, par la manipulation des attentes (Amanzio et Benedetti, 1999), de l'attention (Villemure et al., 2003), des émotions (Roy et al., 2008), ou encore par des suggestions hypnotiques (Petrovic et al., 2002; Rainville et al., 1997, 1999), il est possible d'induire de l'analgésie soit par la diminution de la réponse corticale ou par l'activation de systèmes cérébro-spinaux. En effet, des études d'imagerie ont permis de montrer que l'analgésie induite par la manipulation des attentes s'accompagnerait d'une activation coordonnée, entre autres, du cortex préfrontal et de structures du tronc cérébral (mésencéphale et protubérance) impliquées dans les systèmes inhibiteurs descendants (Petrovic et al., 2002; Wager et al., 2004). Goffaux et al. (2007) ont donc mené une étude qui avait pour but de déterminer le rôle des attentes dans la manifestation de l'analgésie induite par l'activation des systèmes inhibiteurs descendants de type CIDN. Une stimulation électrique était envoyée au nerf sural des participants pendant une période de 10 minutes et la réponse électromyographique était enregistrée sur le biceps femoris ipsilatéral. Les systèmes inhibiteurs descendants de type CIDN étaient activés 4 minutes après le début de la procédure par l'immersion pendant 2 minutes du bras contralatéral dans de l'eau froide nociceptive. Les réponses corticales suivant la stimulation électrique étaient mesurées par des échelles visuelles analogiques (perception de la douleur) et des potentiels évoqués. Dans une situation, on suggérait que la douleur produite par l'immersion de la main dans l'eau froide diminuerait la douleur à la cheville (attente d'analgésie) alors que dans l'autre

situation, on suggérait le contraire (attente d'hyperalgésie). Chez les sujets sains, dans la situation « attente d'analgésie », on a observé une diminution de l'amplitude du réflexe nociceptif, une diminution des potentiels évoqués et une diminution de la perception de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur. Par contre, dans la situation « attente d'hyperalgésie », l'amplitude du réflexe nociceptif a plutôt augmenté et il n'y a eu aucune diminution de la perception de la douleur. L'attente d'une hyperalgésie a donc complètement bloqué la réponse analgésique normalement observée dans un protocole d'activation des CIDN (Goffaux et al., 2007).

Ces résultats démontrent que les systèmes d'inhibition de la douleur des niveaux corticaux et du tronc cérébral ne sont pas mutuellement exclusifs; les systèmes inhibiteurs descendants peuvent subir une influence régulatrice des centres supérieurs en fonction de différents facteurs psychologiques.

Les opioïdes

Les dérivés de l'opium sont parmi les analgésiques les plus puissants. Historiquement, les opioïdes, définis comme étant « toute substance, endogène ou synthétique, qui produit des effets similaires à la morphine et qui sont bloqués par un antagoniste (naloxone) », ont toujours été le traitement de choix pour le soulagement des douleurs modérées à sévères (Chauvin et Beaulieu, 2005, p. 42). La découverte des opioïdes endogènes dans les années 70 a été des plus importantes pour l'étude des mécanismes d'inhibition de la douleur. En 1973, trois groupes de chercheurs rapportent presque simultanément l'existence de récepteurs aux opioïdes (Hiller et al., 1973; Pert et

Snyder, 1973; Terenius, 1973) et leur forte concentration dans les endroits du SNC impliqués dans la modulation de la douleur (Pert et al., 1975). Deux ans plus tard, deux opioïdes endogènes (leucine et methionine-enképhaline) étaient isolés à partir du cerveau de bovidés (Hugues et al., 1975). Depuis, quatre types de récepteurs opioïdes ont été clonés : δ (Evans et al., 1992; Kieffer et al., 1992), μ (Yasuda et al., 1993), κ (Chen et al., 1993) et ORL1 (Mollereau et al., 1994).

Le système opioïde endogène compte quatre gènes précurseurs des peptides non opioïdes codant pour l'enképhaline (préproenképhaline), les dynorphines (préprodynorphines), la β -endorphine (proopiomélanocortine) et la nociceptine ou orphanine FQ (N/OFQ) (préproN/OFQ) (Chauvin et Beaulieu, 2005). Les opioïdes endogènes (l'enképhaline, les dynorphines, la β -endorphine et la nociceptine ou orphanine FQ) sont en mesure d'exercer une modulation centrale du stimulus nociceptif puisque leurs récepteurs se trouvent à tous les niveaux des systèmes inhibiteurs descendants (Fields, 2004). Parmi les principaux sites d'action des opioïdes, on retrouve l'amygdale, l'hypothalamus, le noyau accumbens, la SGPA, la région bulbaire rostro-ventrale et la corne dorsale de la moelle épinière (Arvidsson et al., 1995; Mansour et al., 1995). La figure 6 illustre la plupart de ces sites d'action, à l'exception de l'amygdale et du noyau accumbens. L'activation des récepteurs μ de l'amygdale exercerait une influence inhibitrice par des projections directes sur la SGPA (Tershner et Helmstetter, 2000). Dans le cas du noyau accumbens (une région des noyaux gris centraux impliquée, entre autres, dans le système de récompense), son

influence antinociceptive s'exercerait via l'activation de neurones opioïdergiques qui se projetteraient sur l'amygdale et la SGPA (Gear et al., 1999).

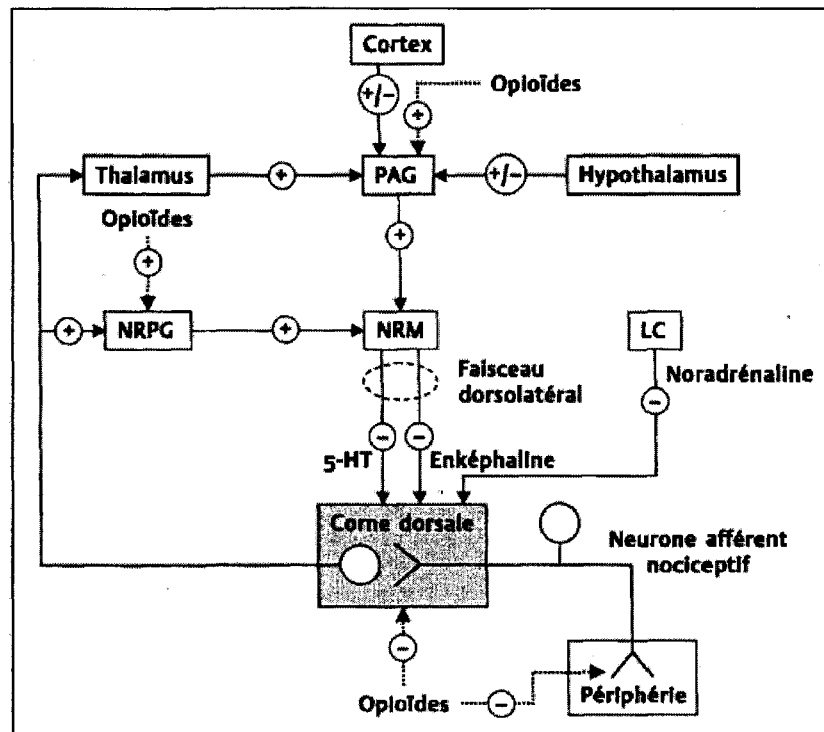


Figure 6. Sites d'action principaux des opioïdes au niveau des voies de la douleur. Les opioïdes excitent les neurones au niveau de la substance grise périaqueducale (PAG) et du noyau réticulé paragigantocellulaire (NRPG), qui se projettent alors sur la moelle rostro-ventrale qui comprend, entre autres, le noyau du raphé magnus (NRM). De là, les neurones contenant de la sérotonine (5-HT) et de l'enképhaline se projetant au niveau de la corne dorsale de la moelle (substance gélatineuse) vont pouvoir exercer une influence inhibitrice sur la transmission nociceptive. Les opioïdes agissent également directement au niveau de la moelle épinière et sur les terminaisons nerveuses périphériques terminales des neurones afférents primaires. À partir du locus coeruleus (LC), les neurones noradrénergiques exercent aussi une influence inhibitrice au niveau de la moelle épinière. Cette organisation générale du contrôle des voies nociceptives par les opioïdes est schématique et représente une simplification de la réalité. Pour plus de détails voir Fields (2004) (tiré de Chauvin et Beaulieu, 2005).

Une façon de mettre en évidence qu'un opioïde endogène (ou exogène) est impliqué dans une situation physiologique consiste à bloquer son action à l'aide d'un opioïde antagoniste, tel que la naloxone, et d'observer le changement qui s'ensuit. Dans le milieu clinique, la naloxone est utilisée principalement pour renverser les effets de surdosage aux opioïdes ou pour confirmer un diagnostique lorsqu'une intoxication aux opioïdes est soupçonnée (Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, 2008). Elle n'exerce essentiellement aucune activité pharmacologique en dehors de ces situations où il y a eu une administration exogène de morphiniques. Lorsqu'un effet antagoniste de la naloxone est observé en l'absence d'administration exogène, c'est qu'elle a renversé les effets d'opioïdes endogènes. La naloxone bloque les récepteurs μ , δ et κ . Son affinité, c'est-à-dire la facilité avec laquelle elle se fixe, est plus élevée pour le récepteur μ (voir Tableau 2). La naloxone commence à agir très rapidement; son effet est généralement observé dans les deux minutes qui suivent une injection intraveineuse. La demi-vie de la phase d'élimination de la naloxone dans le sérum d'adultes varie de 30 à 81 minutes (moyenne : 64 ± 12 minutes) (Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, 2008).

Tableau 2
Sélectivité de la naloxone pour ses récepteurs

Opioïde	μ	δ	κ
Naloxone	+++	+	++

Tiré de Chauvin et Beaulieu (2005).

La naloxone n'a généralement pas d'effet sur le seuil de douleur de sujets sains (El Sobky et al., 1976; Grevert et Goldstein, 1978), à moins que ceux-ci aient des seuils de douleur naturellement élevés (Buchsbaum et al., 1977). Par contre, la naloxone est capable d'augmenter l'intensité de la douleur post-opératoire (Gracely et al., 1983; Levine et al., 1978). Ces résultats sont en accord avec les résultats d'études animales qui démontrent que la douleur est un activateur puissant des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur.

Fibromyalgie

Épidémiologie, diagnostic et présentation clinique

Le syndrome de la fibromyalgie est caractérisé par des douleurs musculosquelettiques diffuses. Son diagnostic repose sur la combinaison de deux critères émis par *l'American College of Rheumatology* (Wolfe et al., 1990). Le premier est la présence d'un historique de douleurs diffuses chroniques défini comme étant la présence de douleurs musculosquelettiques dans les quatre quadrants du corps depuis au moins trois mois. Le second est la présence d'une hypersensibilité mécanique déterminée par la présence de douleur à au moins 11 des 18 points tendres lorsqu'une pression de 4 kg est appliquée. En se basant sur ces critères, 2 % de la population générale occidentale vivrait avec ce syndrome (Wolfe et al., 1995). Pourtant, en éliminant le second critère, jusqu'à 11% de la population générale se plaindrait de « douleurs diffuses chroniques » (Croft et al., 1993). La validité diagnostique de la méthode des points tendres est remise en cause par plusieurs auteurs (Mease et al., 2005). De plus, cette méthode serait biaisée par des facteurs cognitifs et psychologiques tels que les attentes

et la détresse (Petzke et al., 2003a, 2003b). Le syndrome de la fibromyalgie toucherait plus de femmes que d'hommes, dans un ratio d'environ 10 pour 1 (White et al., 1999; Wolfe et al., 1995) et bien qu'aucun groupe d'âge ne soit épargné, la plus grande prévalence est observée chez les personnes de 50-74 ans (Gran, 2003).

La douleur occupe une place privilégiée dans le syndrome de la fibromyalgie. Elle en est le principal symptôme. La douleur est décrite comme étant persistante, diffuse, profonde, et semblant provenir des muscles. De plus, cette douleur migre, c'est-à-dire que d'un jour à l'autre la localisation de l'intensité maximale de la douleur change (Kosek, 2004). La fatigue est le second symptôme en importance. Elle est à la fois prononcée et globale. Les patients rapportent une fatigue physique (ex. : difficulté de soutenir un effort) et une fatigue mentale (ex. : difficulté à se concentrer). La perturbation du sommeil est le troisième symptôme en importance. La sensation de sommeil non récupérateur est repérée chez 60 à 80 % des patients (Dauvilliers et Touchon, 2001). Des enregistrements polysomnographiques de patients fibromyalgiques en comparaison avec des sujets sains ont permis d'objectiver les perturbations du sommeil dans le syndrome de la fibromyalgie. Il s'avère que les patients fibromyalgiques ont une durée totale de sommeil inférieure à celle des sujets sains et l'architecture de leur sommeil est également différente; il y a une diminution du sommeil lent profond (stade 4) et du sommeil paradoxal (Dauvilliers et Carlander, 2007). Bien que ces anomalies du sommeil soient caractéristiques du syndrome de la fibromyalgie, elles ne lui sont pas spécifiques.

La triade « douleur-fatigue-perturbation du sommeil » constitue donc la symptomatologie fonctionnelle de base (Vibes, 2001). Cette symptomatologie de base est souvent accompagnée d'autres perturbations. Ces comorbidités compliquent non seulement la présentation clinique et le plan de traitement, mais sont également associées à un plus haut niveau d'incapacité, de détresse et de difficultés financières (Wolfe et al, 1997). Parmi les affections voisines souvent observées, on retrouve notamment le syndrome de la fatigue chronique, le syndrome du côlon irritable, le syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, la céphalée de tension, la migraine, la cystite interstitielle et la douleur pelvienne chronique (Aaron et Buchwald, 2001).

Étiologie d'origine centrale – anomalies des systèmes de modulation de l'information nociceptive

L'étiologie du syndrome de la fibromyalgie demeure inconnue. Toutefois, plusieurs types d'anomalies affectant le système de la douleur suggèrent une pathogenèse d'origine centrale.

Anomalies biochimiques

Des taux anormalement élevés ou anormalement bas de peptides pro-nociceptifs et antinociceptifs ont été détectés chez des patients souffrant de fibromyalgie (Clauw et Crofford, 2003). En effet, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de ces patients, on note, d'une part, de fortes concentrations de substance P (Liu et al., 2000; Russell et al., 1994; Vaeroy et al., 1988), et de deux facteurs de la famille des neurotrophines, soit le facteur de croissance du tissu nerveux « *NGF* » (Giovengo et al., 1999) et le

facteur neurotrophique dérivé du cerveau « *BDNF* » (Sarchielli et al., 2007). D'autre part, on observe de faibles concentrations des métabolites de la sérotonine et de la noradrénaline (Russell et al., 1992). Les résultats divergent quant à la concentration d'enképhalines endogènes : Baraniuk et al. (2004) rapportent des concentrations significativement plus élevées chez les patients fibromyalgiques comparativement aux sujets sains, alors que Liu et al. (2000) rapportent des concentrations plus faibles. On suppose que les concentrations des neurotransmetteurs dans le LCR reflètent leur niveau d'activité au niveau spinal, elles indiqueraient donc ici une activité non-optimale des systèmes de modulation de la douleur. Ces observations sont importantes puisqu'une réduction de l'activité des systèmes inhibiteurs descendants expliquerait, du moins en partie, les douleurs associées au syndrome de la fibromyalgie.

Anomalies du seuil de douleur

Le seuil de douleur de sujets fibromyalgiques est significativement plus bas que celui de sujets sains. Cette hypersensibilité est généralisée, elle ne se limite pas aux points tendres (Wolfe et al., 1990) ou encore aux muscles (Kosek et al., 1995). Cela a été démontré avec des stimulations diverses : chaudes, froides, mécaniques (Berglund et al., 2002; Gibson et al., 1995; Kosek et al., 1996; Lautenbacher et al., 1994; Lautenbacher et Rollman, 1997). Ces patients répondent donc à la définition clinique du phénomène d'hyperalgésie (réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse) et d'allodynie (douleur produite par une stimulation habituellement non douloureuse) (Merskey et Bogduk, 1994). Les anomalies du seuil de la douleur

suggèrent une altération du traitement de l'information nociceptive au niveau du SNC plutôt qu'au niveau périphérique (Kosek, 2004).

Anomalies des systèmes inhibiteurs descendants

Deux études ont utilisé un paradigme de contre-irritation pour stimuler les systèmes inhibiteurs descendants de patientes fibromyalgiques et de sujets sains. Rappelons que dans ce type de paradigme, la diminution d'une première douleur suite à l'application en un autre emplacement d'une deuxième douleur correspond à l'induction d'une analgésie. Lautenbacher et Rollman (1997) ont étudié vingt-cinq femmes fibromyalgiques et vingt-six femmes en santé. L'induction d'une analgésie a été observée chez les femmes en santé seulement. En effet, leurs seuils de douleur électrique, mesurés sur l'avant-bras, ont augmenté durant la stimulation thermique nociceptive du pied. De même, une augmentation des seuils de douleur mécanique, mesurés sur la cuisse, a été observée durant une stimulation nociceptive ischémique concomitante sur le bras, mais ce, chez les participantes en santé seulement (Kosek et Hansson, 1997). Notons que dix femmes fibromyalgiques et dix femmes en santé ont participé à cette dernière étude. Les résultats de ces deux études suggèrent une perturbation des systèmes de modulation impliqués dans les CIDN chez les patientes fibromyalgiques.

Autres types d'anomalies

Des anomalies au niveau des neurotransmetteurs, des seuils de douleur et des systèmes inhibiteurs descendants ont été illustrées parmi les multiples dérangements centraux

affectant les patients fibromyalgiques, mais elles ne représentent pas une liste exhaustive. Plusieurs autres anomalies pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse de la fibromyalgie. À titre d'exemple, il y aurait un dysfonctionnement du système nerveux sympathique. De fait, lorsqu'étudiés au moyen de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et/ou de l'essai de table d'inclinaison, des outils de mesure indirecte de l'activité du système nerveux autonome, les patients fibromyalgiques ont une importante hyperactivité sympathique comparativement aux sujets sains (Martinez-Lavin, 2007). Un autre exemple d'anomalie observée chez le patient fibromyalgique concerne la neurotransmission dopaminergique. Une étude d'imagerie cérébrale (TEP) a permis de démontrer que l'activité dopaminergique présynaptique serait réduite dans des régions du tronc cérébral, du thalamus et du système limbique chez des patients fibromyalgiques comparativement aux sujets sains (Wood et al., 2007a). Dans un même ordre d'idées, il a été démontré que la libération striatale de la dopamine est liée positivement à l'intensité de la douleur perçue chez le sujet sain mais qu'elle ne l'est pas chez le patient fibromyalgique (Wood et al., 2007b). Pour une synthèse des mécanismes potentiellement en cause dans le syndrome complexe de la fibromyalgie, le lecteur est invité à consulter l'article d'Arsenault et Marchand (2007).

La sommation spatiale

La sommation spatiale est une propriété des systèmes sensoriels. Elle illustre le concept d'intégration, c'est-à-dire le traitement des messages afférents et la production d'une réponse appropriée au stimulus déclencheur. Elle se définit comme étant l'effet de la surface stimulée sur le seuil et sur la perception de l'intensité de la stimulation

sensorielle. En d'autres termes, une stimulation de même intensité sera perçue comme plus intense sur une grande surface comparativement à une petite surface (Marchand, 2005). La plupart des connaissances sur ce phénomène proviennent du système visuel et du système somatosensoriel (Kandel et al., 2000), mais il est maintenant bien démontré que le système de la douleur a, lui aussi, l'habileté d'intégrer et de sommer les stimulations sensorielles, ou, plus spécifiquement ici, les stimulations nociceptives.

Effectivement, au cours des dernières années, les études ont bien fait ressortir que lorsque l'on augmente la surface où une stimulation nociceptive est appliquée, on obtient soit une diminution du seuil de douleur (Defrin et al., 2003, 2006; Defrin et Urca, 1996; Greenspan et al., 1997; Lautenbacher et al., 2001; Nielsen et Arendt-Nielsen, 1997), soit une augmentation de la perception de l'intensité de la douleur (Defrin et al., 2006; Defrin et Urca, 1996; Douglass et al., 1992; Lautenbacher et al., 2005; Price et al., 1989; Staud et al., 2007). Les résultats des premières études sur la sommation spatiale de la douleur étaient pourtant équivoques : l'accroissement de la surface de stimulation ne semblait pas toujours se traduire par une augmentation concomitante de la sensation douloureuse (Greene et Hardy, 1958; Hardy, 1952; Kenshalo et al., 1967).

Les résultats contradictoires des premières études concernant la sommation spatiale de la douleur pourraient s'expliquer, entre autres, par le fait que ces études négligeaient le rôle possible des systèmes inhibiteurs de la douleur dans l'expression de ce phénomène. Elles ne prenaient en considération que le rôle des afférences

facilitatrices. Pour tester cette hypothèse, Marchand et Arsenault (2002) ont développé un test qui a eu pour but de mettre en lumière à la fois le rôle des systèmes facilitateurs et des systèmes inhibiteurs dans la sommation spatiale.

Test de sommation spatiale chez l'humain

Le test de sommation spatiale consiste à immerger progressivement huit différents segments du bras dans de l'eau froide ou chaude nociceptive. Une partie du bras est immergée pendant 2 minutes; elle est ensuite retirée de l'eau pour une période de repos de 5 minutes. À la fin de la période de repos, l'immersion reprend avec la partie suivante. Il en va ainsi jusqu'à ce que les huit segments du bras aient été tour à tour immergés. Le test de sommation spatiale comprend deux séances : une ascendante et une descendante. Au cours d'une séance ascendante, la surface stimulée augmente du bout des doigts à l'épaule. Au cours d'une séance descendante, la surface stimulée diminue de l'épaule jusqu'au bout des doigts (Figure 7). Au cours de chacune des immersions de 2 minutes, les participants évaluent la perception de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur à toutes les 15 secondes à l'aide d'échelles visuelles analogiques jumelées à des descripteurs numériques et verbaux.

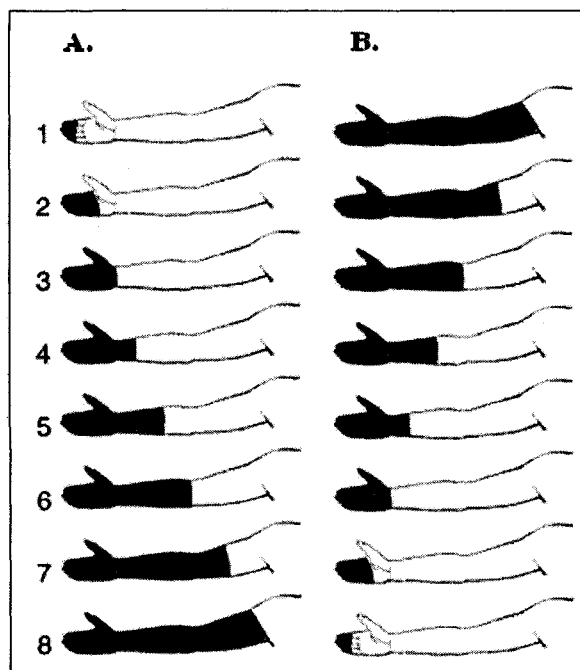


Figure 7. Représentation schématique du test de sommation spatiale. A. Au cours de la séance ascendante, la surface stimulée augmente; du bout des doigts à l'épaule. B. Au cours de la séance descendante, la surface stimulée diminue; de l'épaule jusqu'au bout des doigts (tiré de Marchand et Arsenault, 2002).

Considérant le recrutement progressif du nombre de nocicepteurs, on pourrait penser que l'augmentation de la surface stimulée augmenterait la perception de l'intensité de la douleur et vice-versa (Figure 8A). Pourtant, lors de la séance ascendante, on n'observe aucune corrélation entre la surface stimulée et la perception de la douleur; il y a plutôt un plafonnement de la courbe de perception de la douleur (Figure 8B). Ce plafonnement s'expliquerait par le recrutement graduel de systèmes d'inhibition en réponse à l'augmentation graduelle des afférences nociceptives. Il y aurait probablement un équilibre : les efférences inhibitrices contrebalanceraient les

afférences facilitatrices. Par contre, lors de la séance descendante, on observe une corrélation entre la surface stimulée et la perception de la douleur : il y a une diminution graduelle de la courbe de perception de la douleur au fur et à mesure que la surface stimulée diminue (Figure 8b). Les systèmes inhibiteurs seraient majoritairement recrutés dès la première immersion en réponse à l'importante volée d'afférences nociceptives attribuable à la stimulation d'une grande surface (le bras au complet).

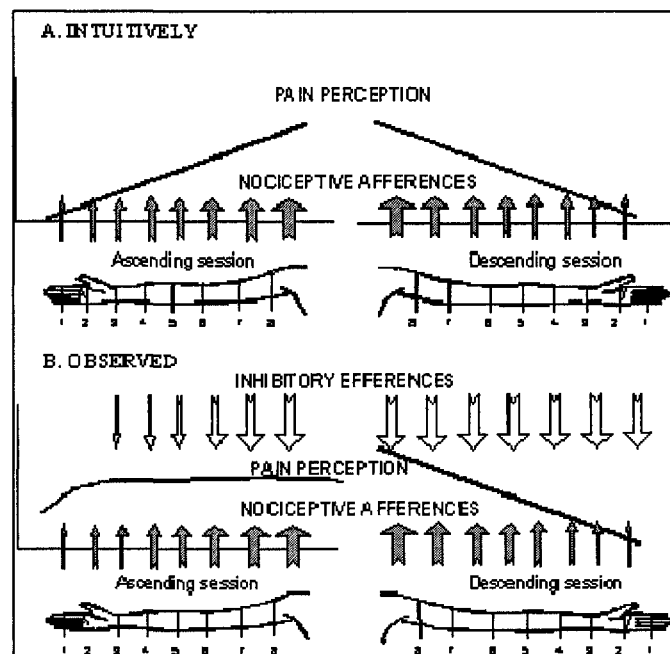


Figure 8. Prédiction et observations des séances du test de sommation spatiale. A. Intuitivement, on prédit que plus la surface est grande, plus il y aura de douleur, que l'immersion soit ascendante ou descendante. B. Cette corrélation est observée lors de la séance descendante, mais au cours de la séance ascendante, ce n'est pas le cas; il y a un plafonnement de la courbe de perception de la douleur.

Il est important de noter que la perception de la douleur est significativement inférieure au cours de la séance descendante qu'au cours de la séance ascendante (Figure 9). En effet, Marchand et Arsenault (2002) ont démontré que pour un même segment immergé (surface de la main-séance ascendante vs surface de la main-séance descendante, par exemple) l'intensité de la douleur perçue était significativement inférieure au cours de la séance descendante chez les 25 sujets sains ayant participé à l'expérience (10 hommes et 15 femmes âgés de 18 à 45 ans). Ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle les systèmes inhibiteurs seraient majoritairement recrutés dès le début de la séance descendante.

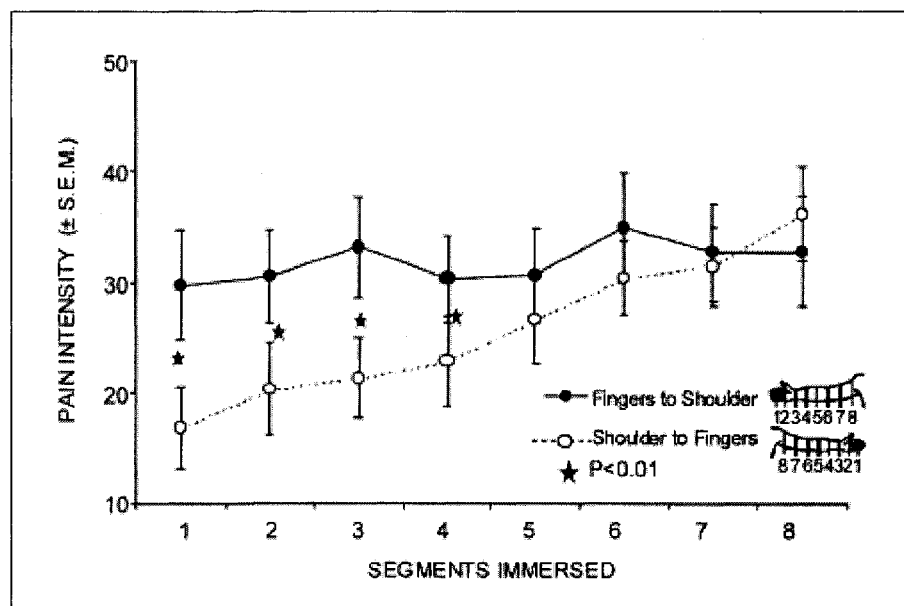


Figure 9. L'intensité de la douleur lors du test de sommation spatiale. L'intensité de la douleur est moindre lors de la séance descendante que lors de la séance ascendante (tiré de Marchand et Arsenault, 2002).

Une procédure supplémentaire, à laquelle 10 sujets sains ont participé, a été élaborée pour tester l'hypothèse selon laquelle le recrutement graduel des systèmes inhibiteurs serait responsable de l'absence de corrélation entre la surface stimulée et la perception de la douleur au cours de la séance ascendante. Cette procédure, que l'on nommera ici « bras complet + séance ascendante », avait pour but de déclencher les systèmes inhibiteurs dès le départ. Les participants commençaient donc par immerger le bras au complet pendant deux minutes, le retiraient pour la période de repos habituelle de cinq minutes, et continuaient avec la séance ascendante, soit l'immersion du bout des doigts suivie des segments subséquents (Figure 10).

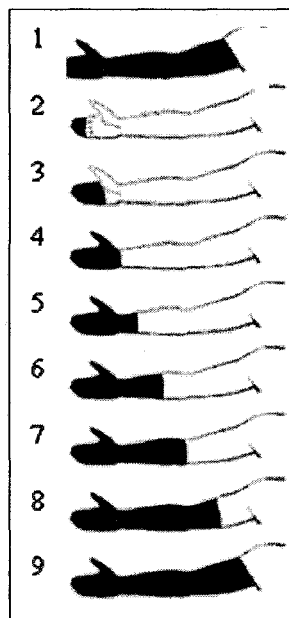


Figure 10. Représentation schématique de la procédure « bras complet + séance ascendante ». Cette procédure débute par l'immersion du bras pendant 2 minutes et se poursuit par une séance ascendante (adapté de Marchand et Arsenault, 2002).

Les résultats ont démontré le rétablissement d'une corrélation ($r=0.893$, $p=0.003$) entre la surface stimulée et l'intensité de la douleur perçue; ils sont donc venus appuyer l'hypothèse de départ. En bref, il est possible d'observer une sommation spatiale au cours de la séance ascendante, à condition que les systèmes inhibiteurs aient d'abord été pleinement recrutés puisque leur enclenchement progressif contrebalance la sommation spatiale.

L'étude de Marchand et Arsenault (2002) est importante pour deux raisons. D'abord, en suggérant que les systèmes inhibiteurs et les systèmes facilitateurs doivent être pris en considération, elle permet de réconcilier les données contradictoires de la littérature à propos du rôle de la sommation spatiale dans la perception de la douleur. Si les auteurs ne s'étaient intéressés qu'à la séance ascendante, ils auraient conclu qu'il n'y a pas de sommation spatiale lorsque des stimulations thermiques nociceptives sont utilisées chez l'humain. Par contre, s'ils ne s'étaient intéressés qu'à la séance descendante, ils auraient conclu le contraire, c'est-à-dire qu'il y a bien une relation linéaire entre la surface stimulée et la perception de la douleur. Enfin, l'étude est importante parce qu'elle met à la disposition des chercheurs un nouvel outil pour étudier les systèmes d'inhibition de la douleur.

Test de sommation spatiale et CIDN

Les systèmes inhibiteurs de la douleur activés lors du test de sommation spatiale seraient de type CIDN. Pour que les systèmes de type CIDN soient déclenchés de façon optimale, la stimulation douloureuse hétérotopique doit être d'intensité élevée,

d'une durée soutenue et appliquée sur une grande surface (Le Bars, 2002). Toutes ces caractéristiques se retrouvent au cours de la séance descendante du test de sommation spatiale. Au cours de cette dernière, l'immersion d'une grande surface (bras complet) pendant deux minutes donne lieu à des évaluations élevées de la perception de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur. Un autre argument en faveur du type CIDN est que le test de sommation spatiale développé pour l'humain est dérivé d'un modèle animal pour lequel on a démontré que l'origine des systèmes inhibiteurs activés était supraspinale et que les structures du tronc cérébral impliquées étaient les mêmes que pour les CIDN (Bouhassira et al., 1995; Gall et al., 1998). En effet, dans une première étude, les réponses des neurones de projection à des stimulations nociceptives appliquées sur différentes surfaces de la patte étaient mesurées chez des rats « intacts » et chez des rats « spinalisés » (Bouhassira et al., 1995). Le test consistait à immerger progressivement quatre segments de la patte arrière de l'animal du côté ipsilatéral au neurone enregistré. Le plus petit segment était d'abord immergé pendant 15 secondes dans de l'eau chaude nociceptive (48°C). Il était ensuite retiré de l'eau pour une période de repos de 10 minutes. L'immersion reprenait ensuite avec le segment suivant. Les quatre segments correspondaient à des surfaces de 1,9; 4,8; 7,5 et 18 cm². La figure 11 illustre les effets de l'augmentation de la surface stimulée sur les réponses des neurones de projection. Pour le groupe de rats « intacts », les réponses des neurones de projection, opérationnalisées par la fréquence de décharge des neurones de la corne postérieure de la moelle, augmentait légèrement entre le premier et le second segment mais diminuaient ensuite significativement malgré l'augmentation de la surface stimulée (de 4,8 cm² à 7,5 cm² et de 7,5 cm² à 18 cm²).

Ces résultats rappellent ceux obtenus chez les sujets sains lors de la séance ascendante du test de sommation spatiale. Pour le groupe de rats « spinalisés », cette diminution dans la fréquence de décharge des neurones de projection avec l'augmentation de la surface stimulée n'a pas été observée, confirmant ainsi l'implication supraspinale. Le recrutement d'un nombre critique de neurones spinaux nociceptifs, via l'augmentation de la surface stimulée, activerait des systèmes inhibiteurs descendants qui moduleraient la transmission des messages nociceptifs au niveau spinal (Bouhassira et al., 1995).

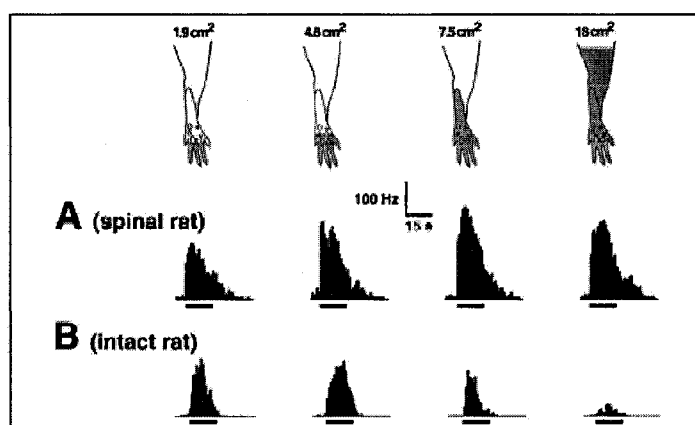


Figure 11. Réponses de deux neurones de projection enregistrées chez un rat « spinalisé » et chez un rat « intact ». A. L'augmentation de la surface stimulée produit une augmentation (non significative) de la réponse du neurone de projection. B. Lorsque la surface stimulée atteint 7,5 et 18 cm², il y a une réduction progressive de la réponse du neurone de projection (adapté de Le Bars, 2002).

Dans une deuxième étude, le même groupe de chercheurs a encore une fois mesuré les réponses des neurones de projection à des stimulations nociceptives appliquées sur différentes surfaces de la patte, mais cette fois les rats avaient subi des lésions à

différents niveaux du tronc cérébral (Gall et al., 1998). Les réponses des neurones de projection à des stimulations nociceptives appliquées sur la patte étaient également mesurées lors de l'application d'une stimulation nociceptive hétérotopique concomitante (immersion de la queue de l'animal dans de l'eau chaude nociceptive maintenue à 52°C). Ces études ont démontré que les systèmes inhibiteurs descendants déclenchés par un protocole de sommation spatiale ou par une stimulation nociceptive hétérotopique concomitante (contre-irritation) sont intégrés au même niveau du tronc cérébral. Dans les deux cas, les systèmes descendants impliquent l'activation de structures de la partie caudale du bulbe rachidien.

En somme, du point de vue des caractéristiques nécessaires à leur activation et du point de vue des structures impliquées, il est raisonnable d'avancer que le modèle de sommation spatiale développé par Marchand et Arsenault (2002) permet d'activer des systèmes inhibiteurs descendants de type CIDN.

Objectifs et hypothèses

Il est raisonnable de postuler qu'un déficit des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur joue un rôle dans la pathologie de certains syndromes douloureux chroniques, notamment celui de la fibromyalgie. Puisque les stimulations nociceptives du test de sommation spatiale activent des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur, ce paradigme expérimental peut être utilisé pour en étudier le fonctionnement. Le premier objectif de la thèse est donc de comparer les réponses nociceptives et le fonctionnement des systèmes d'inhibition de la douleur de patients souffrant de

fibromyalgie (douleur diffuse) à ceux de patients souffrant de lombalgie chronique (douleur localisée) et à ceux de sujets en santé (sans douleur). Les hypothèses de recherche sont les suivantes :

- La perception moyenne de la douleur (intensité et aspect désagréable) est inférieure au cours de la séance descendante qu'au cours de la séance ascendante du test de sommation spatiale chez les sujets sains et les patients lombalgiques. (CIDN activé)
- La perception moyenne de la douleur (intensité et aspect désagréable) est égale au cours de la séance descendante et au cours de la séance ascendante du test de sommation spatiale chez les patients fibromyalgiques. (CIDN non-activé)
- Chez les sujets sains et chez les patients lombalgiques, il existe une corrélation positive entre la surface stimulée et la perception de la douleur (intensité et aspect désagréable) au cours de la séance descendante du test de sommation spatiale. (CIDN activé)
- Chez les patients fibromyalgiques, il existe une corrélation positive entre la surface stimulée et la perception de la douleur (intensité et aspect désagréable) au cours de la séance descendante et au cours de la séance ascendante du test de sommation spatiale. (CIDN non-activé)
- La perception moyenne de la douleur (intensité et aspect désagréable) est plus élevée chez les patients fibromyalgiques que chez les sujets sains et les patients lombalgiques. (hyperalgésie)

L'identité des neuromédiateurs impliqués dans les systèmes d'inhibition mis en branle par les stimulations nociceptives du test de sommation spatiale est inconnue. Elle est pourtant nécessaire pour comprendre les systèmes endogènes impliqués. Le second objectif est donc de déterminer si les systèmes inhibiteurs de la douleur, activés par le test de sommation spatiale, sont opioïdiques. Les hypothèses de recherche sont les suivantes :

- La perception moyenne de la douleur (intensité et aspect désagréable) est inférieure au cours de la séance descendante qu'au cours de la séance ascendante du test de sommation spatiale chez les sujets sains ayant reçu du salin. (CIDN activé)
- La perception moyenne de la douleur (intensité et aspect désagréable) est égale au cours de la séance descendante et au cours de la séance ascendante du test de sommation spatiale chez les sujets sains ayant reçu du naloxone. (CIDN non-activé)
- Dans la condition salin, il existe une corrélation positive entre la surface stimulée et la perception de la douleur (intensité et aspect désagréable) au cours de la séance descendante du test de sommation spatiale. (CIDN activé)
- Dans la condition naloxone, il existe une corrélation positive entre la surface stimulée et la perception de la douleur (intensité et aspect désagréable) au cours de la séance descendante et au cours de la séance ascendante du test de sommation spatiale. (CIDN non-activé)

AVANT-PROPOS DE L'ARTICLE 1

Le manuscrit découlant de cette étude a été publié. La référence est la suivante :

Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P. et Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114, 295-302.

La contribution des auteurs s'est située à plusieurs niveaux :

	Nancy Julien	Philippe Goffaux	Pierre Arsenault	Serge Marchand
Conceptualisation de l'étude	×		×	×
Collecte des données	×			
Analyse statistique des données	×	×		
Interprétation des résultats	×	×	×	×
Rédaction de l'article	×	×	×	×
Revue de la littérature	×		×	×
Financement			×	×

L'autorisation d'utiliser l'article pour la présente thèse a été obtenue de la part des co-auteurs (appendice 1) et de l'éditeur (appendice 2).

RÉSUMÉ DE L'ARTICLE 1

Un déficit des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur jouerait un rôle dans la pathologie de certains syndromes douloureux chroniques, notamment celui de la fibromyalgie. Puisque les stimulations nociceptives du test de sommation spatiale activent des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur, ce paradigme expérimental a été utilisé pour en étudier le fonctionnement dans des pathologies douloureuses chroniques. Le but de cette première étude était donc de comparer les réponses nociceptives et le fonctionnement des systèmes d'inhibition de la douleur de 30 patients souffrant de fibromyalgie (douleur diffuse) à ceux de 30 patients souffrant de lombalgie chronique (douleur localisée) et à ceux de 30 sujets en santé (sans douleur). Les sujets participaient à deux séances (une ascendante et une descendante) au cours desquelles ils évaluaient la perception de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur causée par l'immersion progressive de huit différents segments du bras dans de l'eau froide nociceptive. Au cours de la séance ascendante, la surface stimulée augmentait du bout des doigts à l'épaule. Au cours de la séance descendante, la surface stimulée diminuait de l'épaule jusqu'au bout des doigts. Un segment était donc immergé pendant 2 minutes, puis était retiré de l'eau pour une période de repos de 5 minutes et, à la fin de la période de repos, l'immersion reprenait avec la partie suivante. Il en était ainsi jusqu'à ce que les huit segments du bras aient été tour à tour immergés. Chez les patients souffrant de lombalgie chronique et chez les sujets en santé, la douleur était perçue différemment au cours des deux séances. L'intensité et l'aspect désagréable étaient significativement moindres au cours de la séance

descendante. La perception significativement moindre au cours de la séance descendante s'expliquerait par un recrutement important des systèmes inhibiteurs dès la première immersion de cette séance, contrairement à l'activation graduelle au cours de la séance ascendante. Chez les patients souffrant de fibromyalgie, la perception de la douleur était la même peu importe la séance et était significativement plus élevée que chez les sujets lombalgiques et en santé. Ces résultats suggèrent que les systèmes d'inhibition de la douleur ne fonctionneraient pas de façon optimale chez les patients souffrant de fibromyalgie et que les traitements proposés à ces patients devraient avoir pour but de stimuler l'activité des systèmes inhibiteurs.

ARTICLE 1**WIDESPREAD PAIN IN FIBROMYALGIA IS RELATED TO
A DEFICIT OF ENDOGENOUS PAIN INHIBITION**

Nancy Julien¹, Philippe Goffaux², Pierre Arsenault², Serge Marchand^{1,2}

1. Département des Sciences de la Santé, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue, Rouyn-Noranda (Québec), Canada.
2. Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec), Canada.

Keywords: fibromyalgia, low back pain, endogenous pain inhibition

Pages: 24

Tables: 0

Figures: 4

Corresponding author: Serge Marchand, Ph.D.
Université de Sherbrooke
Faculté de médecine, neurochirurgie
3001, 12^e avenue nord
Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4
Telephone: 819.346.1110 ext. 15889
Fax: 819. 564. 5424
Serge.Marchand@USherbrooke.ca

Abstract

A deficit of endogenous pain inhibitory systems has been suggested to contribute to some chronic pain conditions, one of them being fibromyalgia. The aim of the investigation was to test whether endogenous pain inhibitory systems were activated by a spatial summation procedure in 30 fibromyalgia, 30 chronic low back pain, and 30 healthy volunteers who participated in a cross-over trial (2 sessions). Each session consisted of visual analog scale ratings of pain during the immersion of different surfaces of the arm in circulating noxious cold (12 °C) water. The arm was arbitrarily divided into 8 segments from the fingertips to the shoulder. One session was ascending (from the fingertips to the shoulder) and the other was descending (from the shoulder to the fingertips); they included 8 consecutive 2-min immersions separated by 5-min resting periods.

For healthy and low back pain subjects, pain was perceived differently during the ascending and descending sessions ($P = 0.0001$). The descending session resulted in lower pain intensity and unpleasantness. This lowering of the perception curve seems to be due to a full recruitment of inhibitory systems at the beginning of the descending session as opposed to a gradual recruitment during the ascending session. For fibromyalgia subjects, no significant differences were found between the increasing and decreasing sessions ($P > 0.05$).

These data support a deficit of endogenous pain inhibitory systems in fibromyalgia but not in chronic low back pain. The treatments proposed to fibromyalgia patients should aim at stimulating the activity of those endogenous systems.

Introduction

Pain is a dynamic phenomenon resulting from the activity of both inhibitory and facilitatory endogenous modulation systems. The descending inhibitory systems can be activated by nociceptive stimuli and involve serotonergic, noradrenergic, and opioidergic inhibitory pathways (Basbaum and Fields, 1978; Fields and Basbaum, 1978; Le Bars et al., 1979a,b). A deficit of endogenous pain inhibitory systems has been suggested to contribute to some chronic pain conditions, one of them being fibromyalgia (Henriksson and Mense, 1994; Yunus et al., 1992).

The fibromyalgia syndrome is a common condition with a complex clinical pattern. It is characterized by widespread pain and by other clinical manifestations such as sleep disturbance, fatigue, depression, gastrointestinal symptoms and headache (Clauw, 1995; Wolfe et al., 1990). According to the American College of Rheumatology, a patient suffers from fibromyalgia if she/he has perceived widespread musculoskeletal pain in the four body quadrants for at least 3 months; and experiences exquisite tenderness during the palpation of 11 or more of 18 specified tender point sites (Wolfe et al., 1990). The etiology of fibromyalgia is still unknown. However, biochemical abnormalities in the cerebrospinal fluid of those patients, including low concentrations of the metabolites of serotonin (5HT) and noradrenaline (NA) (Russell et al., 1992), high concentrations of substance P (Russell et al., 1994; Vaeroy et al., 1988) and of nerve growth factors (Giovengo et al., 1999), suggest a pathogenesis of central origin. These biochemical abnormalities could also account for some of the symptoms

experienced by fibromyalgia patients such as sleep disturbance and depression. Moreover, the reduction of 5HT and NA is consistent with the idea that a dysfunction of the descending inhibitory systems is responsible, at least in part, for the widespread pain of fibromyalgia. In fact, evidence that pain inhibition might be inadequate in patients with fibromyalgia has been reported when a counterstimulation procedure induced pain attenuation in healthy control subjects but not in patients with fibromyalgia (Kosek and Hansson, 1997; Lautenbacher and Rollman, 1997). The extent to which this underlying mechanism is unique to fibromyalgia has not been determined.

We developed a spatial summation procedure to test the activation of pain inhibitory systems (Marchand and Arsenault, 2002b). Spatial summation is the effect of the size of the surface area stimulated on perceived pain intensity. In healthy controls, no correlation between the surface area stimulated and pain perception is observed when the surface is gradually increased (fingertips to shoulder); the inhibitory efferences counterbalance the facilitatory afferences (Marchand and Arsenault, 2002b). When the surface is gradually decreased (shoulder to fingertips), a correlation is observed: inhibitory systems are fully recruited at the beginning, pain is perceived in relation to the surface area stimulated, and pain perception is lower than the increasing session.

Using this spatial summation procedure we decided to compare the responses of fibromyalgia patients to the ones of another group of chronic pain patients. The purpose of this study was therefore to compare the pain responses and the pain

inhibitory systems of fibromyalgia (FM) patients (widespread pain), chronic low back pain (LBP) patients (localized pain) and healthy control (HC) subjects (no pain). Parts of the current data have been published in abstract form (Julien et al., 2002).

Methods

Participants

Thirty FM patients, thirty chronic LBP patients, and thirty HC [mean age \pm SD: 43.0 ± 8.2 , 43.9 ± 10.5 , 38.2 ± 12.7 years respectively], participated in two sessions with immersions of different surfaces of the arm in noxious cold water set at 12°C. Only primary FM patients free from other medical problems were included (eight males and twenty-two females). They were classified according to the criteria of the American College of Rheumatology (Wolfe et al., 1990). All LBP patients (fourteen males and sixteen females) suffered of localized pain in the lumbar region without any report of other spread or radiation. The same selection criteria as in our previous studies on low back pain were used (Marchand et al., 1993, 1995; Charest et al., 1994). The pain had to be present for longer than six months. The symptoms had to have shown no signs of improvement. This criteria was met when the patient experienced persistent pain and disability even after trying various treatments. Subjects were excluded from the study if they presented one of the following: scoliosis of more than 15°, considerable loss of sensibility and reflex indicating a root compression and a surgical indication, collapse of more than 3 lumbar level, a spondylolisthesis of more than 1 cm. Under medical supervision, the patients refrained from taking any prescribed medication for at least

three weeks at the time of the experiment. The HC (twelve males and eighteen females) reported being healthy and pain free. A subgroup of 10 HC (5 males, 5 females) participated in two supplemental sessions where the water was set at a lower temperature of 7°C to verify whether a more noxious stimulus would have an influence on the pattern of responses.

Subjects were excluded from the study if they were pregnant or breastfeeding, were night workers, had cardiovascular or neurological disease, had diabetes, were taking opioids, or suffered from a pain condition besides the one for which they were invited to participate. They were recruited by medical references or by ads placed on campus. Before their involvement in the study, the subjects were provided with a clear and easily understood document outlining the experimental procedures. They all signed a written consent form listing the following stipulations: the procedures had been explained to them, they were given the opportunity to ask questions, they understood that their participation was voluntary, and that it was clear to them that they could discontinue their participation in the study at any time. The procedures were all approved by the Human Ethics Committee of *Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue*.

Experimental Procedure

The experiment included two sessions (ascending and descending) that were conducted on two different days. The time of day was kept constant in the two sessions for a given individual. The subjects were instructed to refrain from taking medication and

from consuming alcohol, caffeinated beverages or caffeinated foods on the days of the experiment. All instructions were standardized and they were presented to all the subjects by the same female experimenter wearing a white lab coat.

A session consisted of self-rating the pain experienced during the immersion of different surfaces of the arm in circulating noxious cold (12°C or 7°C for the subgroup of HC) water. This procedure was previously performed with circulating noxious hot (47°C) water (Marchand and Arsenault, 2002b). The arm was arbitrarily divided into eight segments from the fingertips to the shoulder: (1) second phalanges; (2) mid-palm; (3) wrist; (4) first-third of the forearm; (5) second-third of the forearm; (6) elbow; (7) mid-biceps; and (8) shoulder (Fig.1).

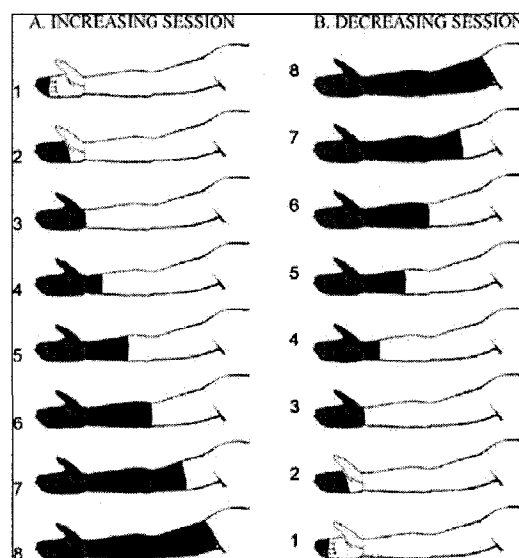


Figure 1. Schematic representation of the experimental procedure. The subjects immersed predetermined segments of their arms in noxious cold circulating water. During the increasing session (A), the immersions started with the fingertips up to the shoulder and during the decreasing session (B) the immersions started with the entire arm down to the fingertips. Each segment was immersed for 2 minutes. There was a 5-minute respite between each immersion.

The subjects rated their perceived pain every 15 seconds while immersing a segment of the arm for two minutes in the water bath. They then withdrew the arm from the cold water and wrapped it in a towel for a 5-min rest. Eight pain ratings were thus obtained for each segment immersed. This procedure was repeated until all segments of the arm had been immersed. During the increasing session, the immersion started from the fingertips and proceeded up to the shoulder (segments 1 to 8). During the decreasing session, immersion started with the entire arm and proceeded in the reverse order (segments 8 to 1). To ensure that order effects did not systematically bias the results, the ascending and descending sessions were randomly assigned.

Subjects were instructed to verbally report the intensity and unpleasantness ratings of pain to the experimenter. The visual analog scales (VAS) with numeric and verbal descriptors, ranging from zero (no pain) to 100 (the most intense / unpleasant imaginable), as used in our previous studies (Marchand and Arsenault, 2002a,b; Marchand et al., 1993, 1995) were placed on a table in front of the subjects.

Statistical Analyses

The mean pain intensity and pain unpleasantness ratings obtained for each segment were calculated for each session. These pain data were analyzed using repeated measures analysis of variance (ANOVA) and regression analysis. The main effects of group (FM or LBP or HC), gender (female or male), direction (ascending or descending) and segment (fingertips to shoulder) were tested. Planned contrast analyses were used to compare each segment individually between the increasing

session and the decreasing session. When the effect of group was significant, Scheffé's post-hoc test was used to determine which group means were different from each other. In addition to the analyses performed with data from men and women combined, analyses were performed with data from men only and from women only to further investigate for a gender effect. These supplemental analyses show similar results for men and women and so all analyses reported below include only those conducted for all subjects. The reported data are expressed as mean \pm SEM. Results were considered significant at $P < 0.05$. Data were analyzed using SuperANOVA (version 1.11, Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA). Since there were no significant differences between the results for pain intensity and pain unpleasantness, only the data for pain intensity are presented for the sake of simplicity.

Results

Pain intensity ratings

For the same immersed surface area, pain was perceived differently during the ascending and descending sessions according to the groups ($F = 1.967$, $P = 0.02$). This effect is illustrated in Fig. 2, which shows the mean intensity ratings elicited for the three groups of subjects. A significant interaction 'direction x segment' for pain intensity was found for HC subjects and LBP patients ($F = 7.783$, $P < 0.0001$ [HC]; $F = 17.581$, $P < 0.0001$ [LBP]). Contrast analyses comparing each segment individually between the increasing and decreasing sessions showed that pain intensity during the immersion of segments 1 to 6 was significantly higher in the increasing session than in

the decreasing session for the HC subjects and LBP patients. Thus, the descending session resulted in lower pain intensity for these two groups (Fig. 2A, 2B). In contrast, no significant differences were found between the increasing and the decreasing sessions for FM patients (Fig. 2C). The pain intensity ratings were the same for each segment whether they were immersed in the ascending or the descending order. Further, the general analysis “Direction x Segment x Group x Gender” was not significant ($F = 1.109$, $P = 0.35$), suggesting that the differences found were not gender specific.

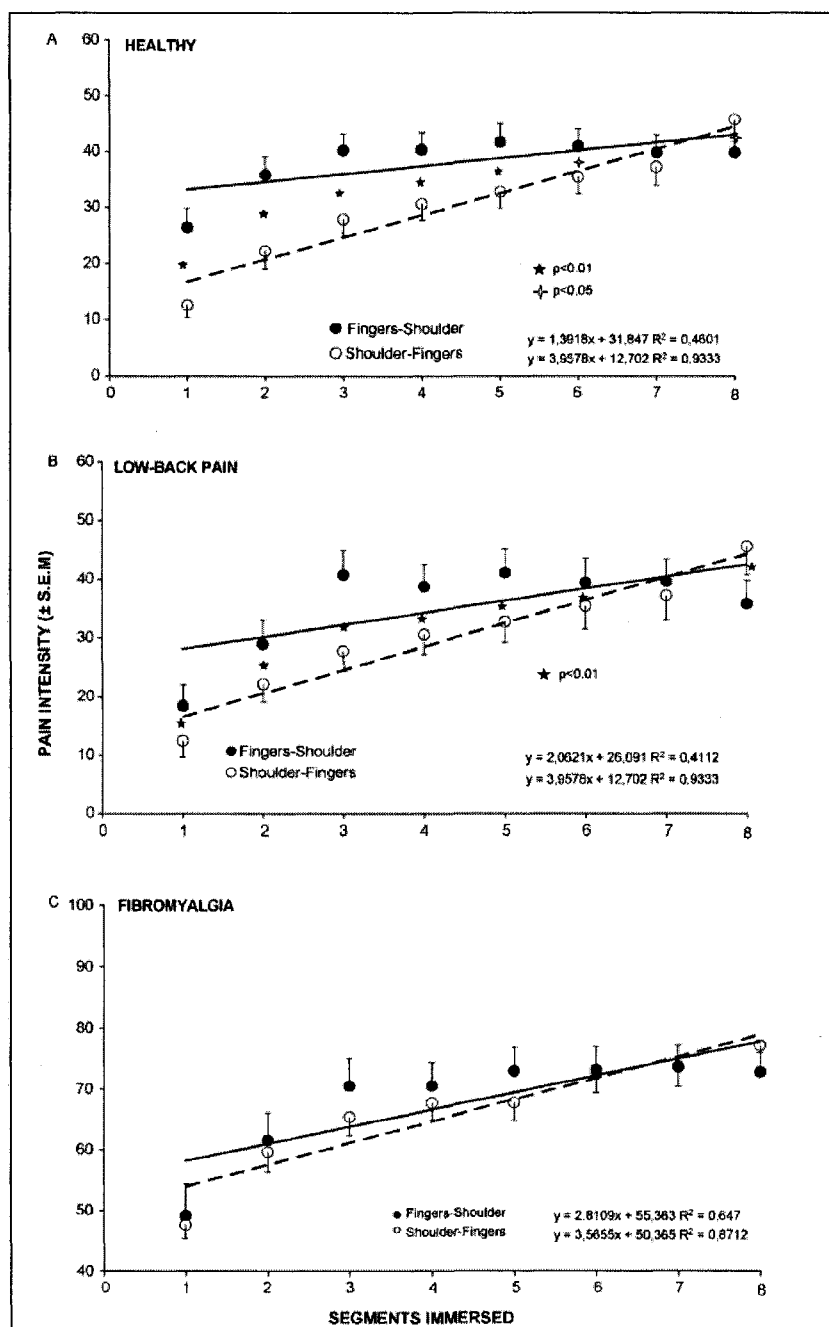


Figure 2. Mean VAS ratings of pain intensity elicited by the 2-minute noxious cold water stimulation (12°C) of different segments of the arm of healthy (A), low back pain (B), and fibromyalgia (C) subjects. During one session, the body's stimulated surface area increased (fingers-shoulder) [filled circles and continuous regression bar] and during the other, the body's stimulated surface area decreased (shoulder-fingers) [open circles and broken regression bar]. These ratings differed significantly between the ascending and descending sessions for the healthy and low back pain groups, but not for the fibromyalgia group.

The overall mean intensity ratings (eight segments of both ascending and descending sessions) for HC subjects, LBP and FM patients are shown in Fig. 3. At the same level of thermal stimulation, FM patients perceived pain as 49 % and 52 % more intense than HC subjects and LBP patients respectively ($F = 31.330$, $P < 0.0001$).

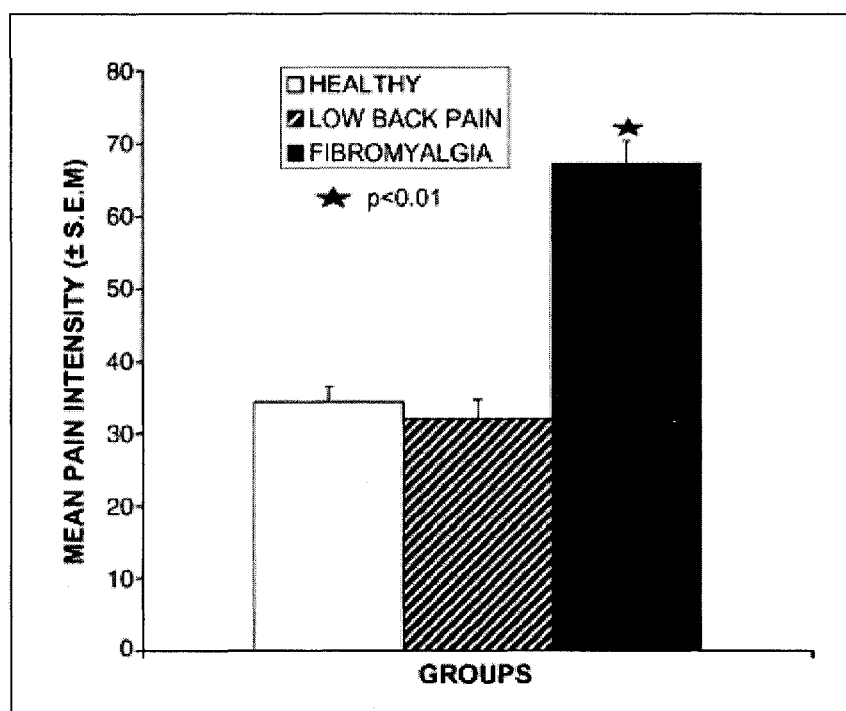


Figure 3. Mean VAS ratings of the ascending and descending sessions for the healthy, low back pain and fibromyalgia subjects. Pain intensity was elicited by the 2-minute noxious cold water stimulation (12°C) of different segments of the arm. During one session, the body's stimulated surface area increased (fingers-shoulder) and during the other, the body's stimulated surface area decreased (shoulder-fingers).

In order to verify if the differences between the ascending and descending sessions were related to the intensity of the stimulation, we tested the same paradigm in a subgroup of HC using a water temperature of 7°C. The only significant difference

between the HC-7°C and the HC-12°C groups was in the VAS ratings (with the ones from HC-7° being significantly higher: $F = 5.901$, $P = 0.03$).

Regression analyses

Regression analyses were performed to verify whether a linear relation was found for the surfaces immersed between the increasing and decreasing sessions. For the HC subjects and LBP patients, no spatial summation effect (correlation between the size of the surface area stimulated and pain perception) was found during the increasing session ($R = 0.678$, $P = 0.07$ [HC]; $R = 0.641$, $P = 0.09$ [LBP]). In contrast, for the decreasing sessions, a highly significant positive spatial summation effect was found ($R = 0.966$, $P = 0.0001$ [HC]; $R = 0.984$, $P = 0.0001$ [LBP]). For the FM patients, a significant positive spatial summation effect was found for both increasing ($R = 0.804$, $P = 0.0001$) and decreasing sessions ($R = 0.933$, $P = 0.0001$). Moreover, the regression curves of the ascending and descending sessions were significantly different in both HC ($P = 0.005$) and LBP groups ($P = 0.05$). For the FM group, no significant differences were found between the two regression curves ($P = 0.471$).

To verify whether the differences between the ascending and descending sessions were present immediately at the beginning of the immersion, we compared the ascending and descending sessions at two time points: after 15 seconds and after 2 minutes of immersion for the HC subjects. As illustrated in Fig. 4, no significant differences in pain intensity were found between the increasing and the decreasing sessions after a 15-second immersion period ($F = 1.575$, $P = 0.15$), whereas a significant difference is

observed after a 2-minute immersion period ($F = 9.642$, $P < 0.0001$). The pattern of intra-segment differences is similar to the one obtained with mean intensity values (Fig. 2A).

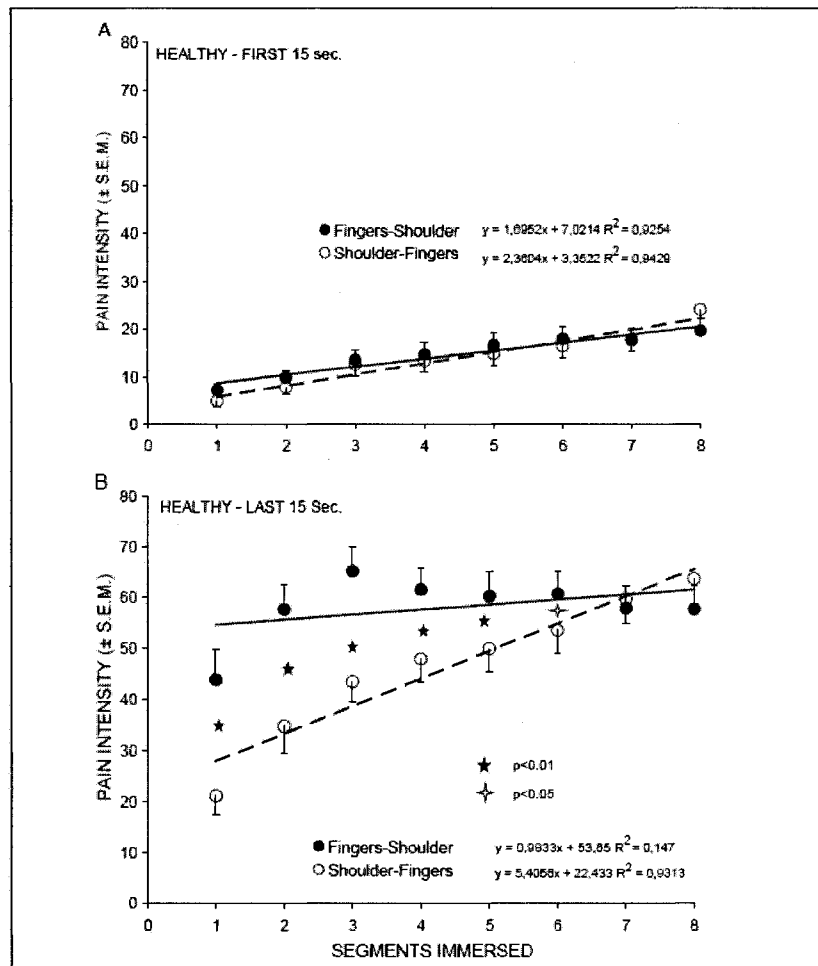


Fig. 4. VAS ratings of pain intensity elicited by the noxious cold water stimulation (12°C) of different segments of the arm of healthy subjects during the first (A) and last (B) 15 s of the 2-min immersion. During one session, the body's stimulated surface area increased (fingers-shoulder) [filled circles and continuous regression bar] and during the other, the body's stimulated surface area decreased (shoulder-fingers) [open circles and broken regression bar]. These ratings differed significantly between the ascending and descending sessions for the last 15 s of the immersion period.

Discussion

Our results indicate that in patients suffering of fibromyalgia, pain inhibitory systems are not optimally recruited by the spatial summation procedure, whereas they are among chronic low back pain patients and healthy control subjects. We found that for FM patients, pain was perceived at the same intensity and unpleasantness during the ascending and descending sessions regardless of the size of the surface area first stimulated. For HC subjects and for LBP patients however, pain was perceived as significantly less intense and unpleasant during the descending session than during the ascending session. During the descending session, pain was decreased significantly compared with the increasing session, indicating the recruitment of inhibitory systems by the large surface area immersed at the beginning of the session (Marchand and Arsenault, 2002b). We also report that the FM group is hyperalgesic compared to the LBP and the HC groups. The former perceive pain as being abnormally intense following the nociceptive thermal stimulation.

In this study, we found that, with the use of a noxious cold stimulus, the results obtained for the healthy controls, i.e., significantly different ratings between the ascending and descending sessions and a spatial summation effect observed for the decreasing sessions only, were exactly the same as those obtained previously with the use of a noxious hot stimulus (Marchand and Arsenault, 2002b). We have extended the use of this procedure to better understand the pain perception of two chronic pain populations. As discussed previously, the activation of descending inhibitory influences may explain the results obtained for HC (Marchand and Arsenault, 2002b).

First, three characteristics of the descending session, namely a large area stimulated for a long duration and resulting in high intensity ratings, support the result of lower pain perception during the descending session compared to the ascending one. The immersion of a large surface area (whole arm) for 2 minutes resulting in high VAS ratings may activate a large population of nociceptive afferents that would induce endogenous inhibitory responses resulting in a decrease in the response of dorsal horn neurons (Bouhassira et al., 1995; Willer et al., 1984; 1989). Second, the gradual recruitment of inhibitory influences supports the lack of a spatial summation effect during the increasing session. Gradually increasing the surface area stimulated may result in both an increase in the number of activated dorsal horn neurons, and beyond a critical level, a decrease in the response of these neurons (Bouhassira et al., 1995), thus “canceling out” spatial summation. The fact that the chronic LBP patients included in the present study respond in the same way as HC subjects suggests that chronic low back pain is not related to a lack of inhibitory influences as measured by our paradigm, but rather to peripheral nociceptive activity and/or central sensitization.

The differences between the FM group and both the HC and LBP groups are in accordance with results of studies in FM patients obtained with a counterstimulation procedure that showed a lack of activation of endogenous inhibitory controls (Kosek and Hansson, 1997; Lautenbacher and Rollman, 1997). In this study we clearly demonstrated that this lack of activation of endogenous inhibitory systems is specific to fibromyalgia since the responses in LBP and HC subjects were comparable. The central biochemical abnormalities found in FM patients also support results that

suggest an impairment of their inhibitory systems and the presence of hyperalgesia. Serotonin and noradrenaline play an essential role in the proper functioning of inhibitory systems (Basbaum and Fields, 1978; Millan, 2002), but serotonin and noradrenaline metabolite concentrations are low in the cerebrospinal fluid of FM patients (Russell et al., 1992).

Apparent discrepancies between our results of decreased pain inhibition in FM and those of other studies reporting no deficit in pain inhibitory mechanisms among FM (Staud et al., 2003;2004b) may be due to differences in study designs. In our study, we used a spatial summation procedure using a total immersion time of 2 minutes and assessed the triggering of pain inhibitory systems by comparing ascending sessions with descending sessions. Studies reporting no difference between FM and HC subjects either used a temporal summation procedure where a fixed body surface area (the hand) was stimulated for brief periods (16 seconds) or a spatial summation procedure using a very brief total immersion time (5 seconds) with an ascending session only. Our own data, comparing ascending and descending sessions, showed that even healthy subjects failed to trigger inhibitory systems after a conditioning stimulus of only 15 seconds (Fig. 4A). It would appear therefore, that to adequately capture the effects of descending inhibition, a sufficiently long conditioning stimulus must be applied and ascending sessions must be compared with descending sessions. Given these methodological differences and given that descending inhibition is expressed via multiple mechanisms (Millan, 2002), it is possible that the two procedures triggered different inhibitory mechanisms.

FM patients demonstrated an increased response to the normally painful stimulus of 12°C when compared to the HC subjects and LBP patients, suggesting that FM patients are hyperalgesic. It is unlikely that the higher pain perceived by FM patients is responsible for the lack of differences in pain ratings between the ascending and descending sessions. This interpretation corresponds with the findings obtained from the subgroup of healthy subjects (HC-7°C) which showed that the differences in pain ratings between the ascending and descending sessions remained the same when exposed to a more noxious stimulus (7°C) which led to significantly higher pain ratings. The hyperalgesia experienced by fibromyalgia patients is a disturbed processing of nociception where the excitability of central neurons is modified (Coda and Bonica, 2001). Mechanisms that contribute to maintain this state appear to work at the level of the spinal cord and of the rostral ventral medulla (Gebhart, 2004). Interestingly, both levels seem to play a role in the manifestation of FM. It has been demonstrated that FM patients are centrally sensitized (Staud et al., 2001; 2004a) and that supraspinal descending facilitatory influences appear to contribute to the development and maintenance of central sensitization (Urban and Gebhart, 1999). Moreover, it has been suggested recently that descending facilitatory influences could contribute to chronic pain conditions such as FM (Gebhart, 2004). FM patients have a disturbance in their descending inhibitory systems, as the present study and the work of others suggest, and could also have a disturbance in their descending facilitatory systems. Both suggestions are appealing because they help explain the diffuse pain or

“pain all over” that fibromyalgia patients feel since both systems, which are distinct (Gebhart, 2004), affect the entire body of an individual (Mense, 2000).

In summary, our results indicate that the pain inhibitory systems of fibromyalgia patients are not as fully recruited by the nociceptive cold water stimulus of the spatial summation procedure as the ones of chronic low back pain patients or of healthy controls. This lack of optimal activation suggests that the treatments proposed to fibromyalgia patients should aim at stimulating the activity of serotonergic, noradrenergic and opioidergic pathways involved in inhibitory systems. The relative success of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor drugs in diminishing the pain of fibromyalgia supports this conclusion.

Acknowledgements

We would like to thank the volunteers for participating in this study, Paule Julien, Itachi Falanga and Serge Daigle for providing excellent technical assistance and Frederic Leung for revising the English manuscript. This project was supported by *Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ)*, *American Fibromyalgia Syndrome Association Foundation (AFSA)* and the *Canadian Institutes of Health Research (CIHR)*. Nancy Julien held postgraduate scholarships from *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC)* and *FRSQ*.

Reference list

Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978;4:451-462.

Bouhassira D, Gall O, Chitour D, Le Bars D. Dorsal horn convergent neurones: negative feedback triggered by spatial summation of nociceptive afferents. *Pain* 1995;62:195-200.

Charest J, Lavignolle B, Chenard JR, Provencher M, Marchand S. Ecole interactionnelle du dos. *Rhumatologie* 1994;46:221-237.

Clauw DJ. The pathogenesis of chronic pain and fatigue syndromes, with special reference to fibromyalgia. *Med Hypotheses* 1995;44:369-378.

Coda BA, Bonica JJ. General considerations of acute pain. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, editors. *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. pp. 222-

Fields HL, Basbaum AI. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annu Rev Physiol* 1978;40:217-248.

Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;27:729-737.

Giovenco SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999;26:1564-1569.

Henriksson KG, Mense S. Pain and nociception in fibromyalgia: clinical and neurobiological considerations on aetiology and pathogenesis. *Pain Rev* 1994;1:245-260.

Julien N, Arsenault P, Marchand S. Deficit of endogenous pain inhibitory systems in fibromyalgia but not in low-back pain. Abstracts: 10th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press, 2002.

Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997;70:41-51.

Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997;13:189-196.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979a;6:283-304.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979b;6:305-327.

Marchand S, Arsenault P. Odors modulate pain perception: a gender-specific effect. *Physiol Behav* 2002a;76:251-256.

Marchand S, Arsenault P. Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms. *Pain* 2002b;95:201-206.

Marchand S, Charest J, Li J, Chenard JR, Lavignolle B, Laurencelle L. Is TENS purely a placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain* 1993;54:99-106.

Marchand S, Li J, Charest J. Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *N Engl J Med* 1995;333:325-326.

Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia – the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000;113:24-29.

Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.

Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-556.

Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593-1601.

Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001;91:165-175.

Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003;101:167-174.

Staud R, Price DD, Robinson ME, Mauderli AP, Vierck CJ. Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 2004a;110:689-696.

Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD. Spatial summation of heat pain within and across dermatomes in fibromyalgia patients and pain-free subjects. *Pain* 2004b;111:342-350.

Urban MO, Gebhart GF. Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7687-7692.

Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;32:21-26.

Willer JC, Roby A, Le Bars D. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 1984;107:1095-1112.

Willer JC, De Broucker T, Le Bars D. Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 1989;62:1028-1038.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.

Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992;19:95-97.

AVANT-PROPOS DE L'ARTICLE 2

Le manuscrit découlant de cette étude a été publié. La référence est la suivante :

Julien, N. et Marchand, S. (2006). Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neuroscience Letters*, 401, 256-260.

La contribution des auteurs s'est située à plusieurs niveaux :

	Nancy Julien	Serge Marchand
Conceptualisation de l'étude	×	×
Collecte des données	×	
Analyse statistique des données	×	
Interprétation des résultats	×	×
Rédaction de l'article	×	×
Revue de la littérature	×	×
Financement	×	×

L'autorisation d'utiliser l'article pour la présente thèse a été obtenue de la part du co-auteur (appendice 3) et de l'éditeur (appendice 4).

RÉSUMÉ DE L'ARTICLE 2

Le test de la sommation spatiale permet d'étudier des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur de type CIDN et, tel que démontré au cours de la première étude, ces systèmes seraient déficients dans le syndrome douloureux de la fibromyalgie. Le but de cette seconde étude était de déterminer, par l'administration d'un antagoniste non spécifique (chlorhydrate de naloxone), si les systèmes inhibiteurs de la douleur activés par le test de sommation spatiale impliquent les opioïdes endogènes. Vingt sujets en santé (10 hommes, 10 femmes) ont participé à quatre séances (2 ascendantes, 2 descendantes). À chacune d'elles, ils évaluaient la perception de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur causée par l'immersion progressive de huit différents segments du bras dans de l'eau froide nociceptive (12°C). Au cours d'une séance ascendante, la surface stimulée augmentait du bout des doigts à l'épaule. Au cours d'une séance descendante, la surface stimulée diminuait de l'épaule jusqu'au bout des doigts. Un segment était donc immergé pendant 2 minutes, puis était retiré de l'eau pour une période de repos de 5 minutes et, à la fin de la période de repos, l'immersion reprenait avec la partie suivante. Il en était ainsi jusqu'à ce que les huit segments du bras aient été tour à tour immergés. De la naloxone (0.14 mg/kg) ou du salin (NaCl, 0.9%) étaient injectés en double-aveugle par voie intraveineuse. Au cours des séances contrôles (injection de salin+séance ascendante et injection de salin+séance descendante), l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur étaient perçus différemment. La douleur était significativement moindre au cours de la séance descendante. Tel que démontré précédemment, la perception significativement

moindre au cours de la séance descendante s'expliquerait par un recrutement important des systèmes inhibiteurs dès la première immersion de cette séance, contrairement à l'activation graduelle au cours de la séance ascendante. Par contre, au cours des séances de blocage des opioïdes endogènes (injection de naloxone+séance ascendante et injection de naloxone+séance descendante), l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur étaient les mêmes peu importe la séance. L'injection systémique de la naloxone a donc significativement diminué l'activation des systèmes inhibiteurs de la douleur activés par le test de la sommation spatiale. Ces résultats suggèrent l'implication des opioïdes endogènes.

ARTICLE 2**ENDOGENOUS PAIN INHIBITORY SYSTEMS ACTIVATED BY SPATIAL
SUMMATION ARE OPIOID-MEDIATED**

Nancy Julien^a, Serge Marchand^{a,b}

^aDépartement des Sciences de la Santé, Université du Québec en Abitibi-
Témiscamingue, Rouyn-Noranda (Québec), Canada.

^bFaculté de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec), Canada.

Pages: 19

Tables: 0

Figures: 2

Corresponding author: Serge Marchand, Ph.D.
Axe douleur, CRC-CHUS
Université de Sherbrooke, Faculté de médecine
3001, 12^e avenue nord
Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4
Telephone: 819.346.1110 ext. 15889
Fax: 819. 564. 5424
Serge.Marchand@USherbrooke.ca

Keywords: Naloxone; Spatial summation; Endogenous pain inhibition; Diffuse
noxious inhibitory controls; Human

Abstract

We previously developed a spatial summation model and demonstrated that spatial summation of pain involves the activation of both excitatory and inhibitory systems. The aim of this study was to determine whether the endogenous pain inhibitory systems recruited by the spatial summation model are opioid mediated by verifying if they could be blocked by the opioid antagonist naloxone. Twenty healthy volunteers (10 men, 10 women) participated in a randomized, four-session, cross-over study. Each session consisted of pain perception ratings (visual analog scale) taken during the immersion of different surfaces of the arm in circulating noxious cold water (12°C). The arm was arbitrarily divided into 8 segments from fingertips to shoulder. Two sessions were increasing (from fingertips to shoulder) and two sessions were decreasing (from shoulder to fingertips). All sessions consisted of 8 consecutive 2-minute immersions separated by 5-minute resting periods. Intravenous injections of naloxone hydrochloride (0.14 mg/kg) or saline (NaCl, 0.9%) were administered under double-blind conditions. We found that during the control session (saline injection) there was a significant difference in pain intensity ratings between the increasing and decreasing sessions. The decreasing session resulted in lower pain intensity. As previously demonstrated, this lowering of the perception curve seems to be due to a large recruitment of inhibitory systems at the beginning of the decreasing session as opposed to a gradual recruitment during the increasing session. However, during the opioid inhibition session (naloxone injection) no differences were found between the increasing and decreasing sessions. Naloxone inhibited the endogenous pain inhibitory

systems activated by the spatial summation model, suggesting that these systems have an opioid-mediated component, as previously reported for diffuse noxious inhibitory controls.

Introduction

Pain perception is the result of a complex interaction of modulatory mechanisms that either enhance or suppress nociceptive transmission [20]. This complexity is captured in spatial summation of pain, which is the effect of the size of the stimulus area on the resulting pain sensation and for which results of psychophysical studies have long been equivocal. The fact that the recruitment of inhibitory mechanisms by nociceptive stimuli were not taken into consideration in earlier studies could explain the discrepant findings concerning spatial summation of pain [19]. Marchand and Arsenault [19] demonstrated that spatial summation of pain involves the interplay of inhibitory as well as excitatory mechanisms. This pain model consists of immersing different surfaces of the arm in circulating noxious cold water in an increasing (from fingertips to shoulder) or decreasing fashion (from shoulder to fingertips). During the increasing session, a lack of relation is found between the surface area stimulated and pain perception: inhibitory mechanisms as well as excitatory mechanisms are gradually recruited, resulting in a flattening of the pain perception curve. During the decreasing session, a positive relation is found between the surface stimulated and pain perception: inhibitory mechanisms are fully recruited at the beginning by the large surface area, resulting in a lowering of the pain perception curve compared to the

increasing session [19]. This parallels findings obtained by Bouhassira et al. [7], who have demonstrated in the rat that the frequency of discharge of spinothalamic tract convergent neurons increased in relation to the surface area stimulated until a critical surface area was reached, followed by a decrease in discharge frequency from that point onwards despite the continued increase of paw surface area immersed in a water bath set at 48°C. In spinalized rats, however, a decrease in cellular response was not observed, suggesting that the inhibitory mechanisms triggered by spatial summation are of supraspinal origin.

The spatial summation model has been used to compare descending inhibitory systems of healthy controls between two groups of patients with chronic pain: fibromyalgia and chronic low back pain patients [13]. A deficit of descending inhibitory systems was observed only in fibromyalgia patients. These observations corroborated other findings indicating a dysfunction of endogenous pain inhibition in fibromyalgia by using other DNIC-like models [14, 15]. The identity, however, of the neurotransmitters released in the inhibitory response triggered by the noxious stimuli of the spatial summation model is unknown but would be essential to better understand the neuropharmacological mechanisms implicated and their potential clinical implications. The present study was therefore undertaken to determine whether the pain inhibitory systems activated by the spatial summation model are opioid-mediated.

Materials and methods

Twenty healthy volunteers (10 women, 10 men) with ages ranging from 21 to 43 [(mean age \pm SD) women: 31.4 ± 7.5 years, men: 28.7 ± 7.8 years] participated in this study. Women came to the laboratory during the follicular phase of their menstrual cycles (between days 5 and 10 after the onset of menses), none were taking hormonal birth control, and all reported regular menses. The time of day during which the experiments were conducted was kept constant for a given individual. The Human Ethics Committee of Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue approved all the procedures described in this report. All experiments were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all procedures were carried out with the adequate understanding and written consent of the volunteers.

Each volunteer participated in four sessions which consisted of immersing varying surfaces of the arm in either an increasing or decreasing fashion in circulating noxious cold water and receiving injections of either naloxone hydrochloride or saline. The arm was arbitrarily divided into eight segments from fingertips to shoulder: (1) second phalanges; (2) mid-palm; (3) wrist; (4) first-third of the forearm; (5) second-third of the forearm; (6) elbow; (7) mid-biceps; and (8) shoulder. During the increasing session, the immersion started from the fingertips and proceeded up to the shoulder (segments 1 to 8). During the decreasing session, immersion started with the entire arm and proceeded in the reverse order (segments 8 to 1). Each segment was immersed for two minutes in a water bath (12 ± 0.2 °C), after which it was withdrawn and wrapped in a towel until immersion of the next segment five minutes later. This procedure was

repeated until all eight segments of the arm had been immersed. Every fifteen seconds during the two-minute immersion periods, the experimenter asked the volunteers to describe the intensity and unpleasantness of the pain they were experiencing by using two visual analog scales with numeric and verbal descriptors ranging from 0 (no pain) to 100 (the most intense/unpleasant imaginable) displayed in front of them [13, 19].

The volunteers were randomly assigned in a double-blind, 2 X 2 factorial, crossover design to one of the following conditions: increasing/naloxone, increasing/saline, decreasing/naloxone, and decreasing/saline. A nurse administered naloxone hydrochloride (0.14 mg/kg) (concentration: 1 mg/mL), a non-selective opioid receptor antagonist, or an equivalent volume (around 10 mL) of saline (0.9% NaCl) through an intravenous catheter inserted in either the left forearm or left upper hand. The naloxone dosage was chosen because it has been used successfully in previous studies to completely antagonize endogenous opioid-mediated analgesia in healthy volunteers [1, 6] and because it is believed to ensure adequate blockage of all opioid receptor subtypes [5, 8]. Because of naloxone's short half-life (30-80 minutes), either saline or naloxone was administered twice during each session: 5 minutes prior to the immersion of the first and fifth segments of the arm. The experimenter, nurse, and volunteers were blind to the identity of the substance given.

The mean of the eight pain (intensity/unpleasantness) ratings (1 rating every 15 seconds for each 2-minute immersion = 8 ratings) obtained from every volunteer for each segment immersed under each condition was calculated and further analyzed

using repeated measures analysis of variance and regression analysis. Planned contrast analyses were used to individually compare each segment between the increasing session and the decreasing session. Results are expressed as means \pm standard error of the means (SEM). A difference was considered significant at $P < 0.05$.

Results

Analyses of pain intensity and pain unpleasantness ratings yielded the same statistical conclusions, therefore only pain intensity results are presented for the sake of brevity and simplicity.

Optimal induction of descending inhibition by the spatial summation model is evidenced when pain ratings are significantly lower during the decreasing session than during the increasing session and when a spatial summation effect (pain ratings in relation to the surface area stimulated) is observed during the decreasing session only [13, 19]. This is explained by a full recruitment of descending inhibition at the beginning of the decreasing session as opposed to a gradual recruitment during the increasing session.

In the present study, depending whether saline or naloxone was administered, pain was perceived differently during the increasing and decreasing sessions. This is suggested by the treatment-by-direction effect ($F = 11.103$, $P < 0.01$). To further explore this

result, obtained with the overall repeated measures ANOVA with treatment, direction and segment as within-subject factors, further analyses were performed.

Increasing and decreasing sessions in saline condition

A significant main effect for direction was found in the saline-treated condition: the decreasing session resulted in lower pain intensity ratings than the increasing session ($F = 4,154$, $P < 0.05$) (Figure 1A). Simple contrasts indicated that this difference was observed specifically between segments 1 through 6. Also, a positive association between the surface area stimulated (segments immersed) and pain ratings was found during the decreasing session ($r = 0.988$, $P < 0.0001$), however such spatial summation effect was not present during the increasing session ($r = 0.384$, $P = 0.35$) (Figure 1A). Taken together, these results indicate optimal induction of descending inhibition.

Increasing and decreasing sessions in naloxone condition

No significant main effect for direction was found in the naloxone-treated condition: pain intensity was perceived as being the same during the decreasing and increasing sessions (Figure 1B). Also, a positive association between the surface area stimulated (segments immersed) and pain ratings was found during the decreasing session ($r = 0.975$, $P < 0.0001$). A non significant tendency for spatial summation effect was present during the increasing session ($r = 0.629$, $P = 0.09$). These results indicate that a reduced induction of descending inhibition was present in the naloxone-treated condition but not in the saline-treated condition. To determine whether the induction of

descending inhibition was significantly different between the two treatment conditions, we compared them directly (see below).

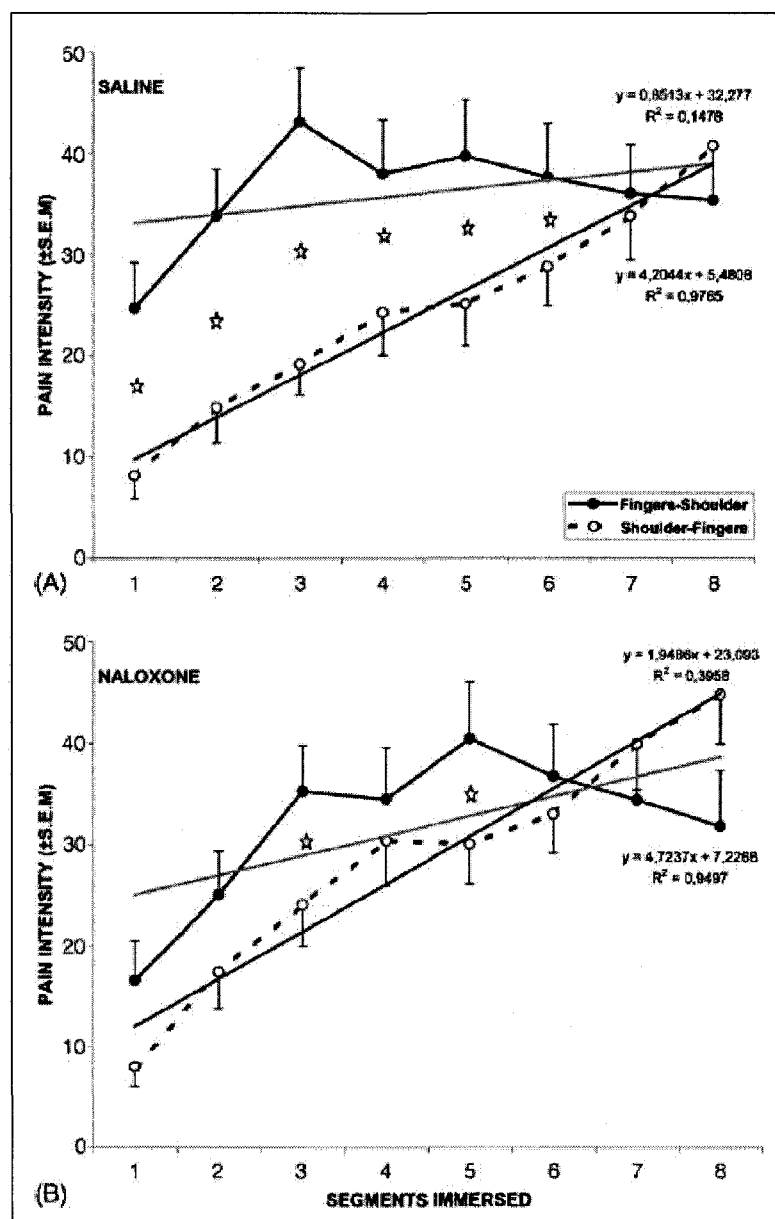


Figure 1. Mean VAS ratings of pain intensity elicited by the 2-min noxious cold water stimulation (12 °C) of different segments of the arm during the saline-treated condition (A) and naloxone-treated condition (B). During one session, the body's stimulated surface area increased (fingertips-shoulder) (filled circles and pale grey regression bar) and during the other, the body's stimulated surface area decreased (shoulder-fingertips) (open circles and dark grey regression bar). These ratings differed significantly between the increasing and decreasing sessions when saline was injected but not when naloxone was injected. * $P < 0.05$.

Comparison of the strength of the analgesia in the saline and naloxone conditions

To test if treatment had an effect on the strength of the analgesia induced by the spatial summation procedure, difference scores [(pain ratings increasing – pain ratings decreasing) for each segment] were calculated in the saline and naloxone conditions and directly compared. A treatment-by-segment ANOVA indicated that there was a significant difference between the strength of the analgesia in the saline and naloxone conditions ($F = 11,103$, $P < 0.01$) (Figure 2). However, since there appeared to be a difference in the pain intensity perceived for the first segments of the increasing session between the saline- and naloxone-treated conditions, namely, lower intensities when naloxone was administered, we reperformed the analysis using proportional difference scores. The following formula was used: [(pain ratings increasing – pain ratings decreasing) / pain ratings increasing]. Results of the ANOVA with proportional difference scores mirrored the ones with difference scores calculated on raw data. A significant main effect of treatment condition was found ($F = 10,779$, $P < 0.01$). Thus the strength of the analgesia induced by the spatial summation procedure was significantly greater when saline was injected compared to naloxone.

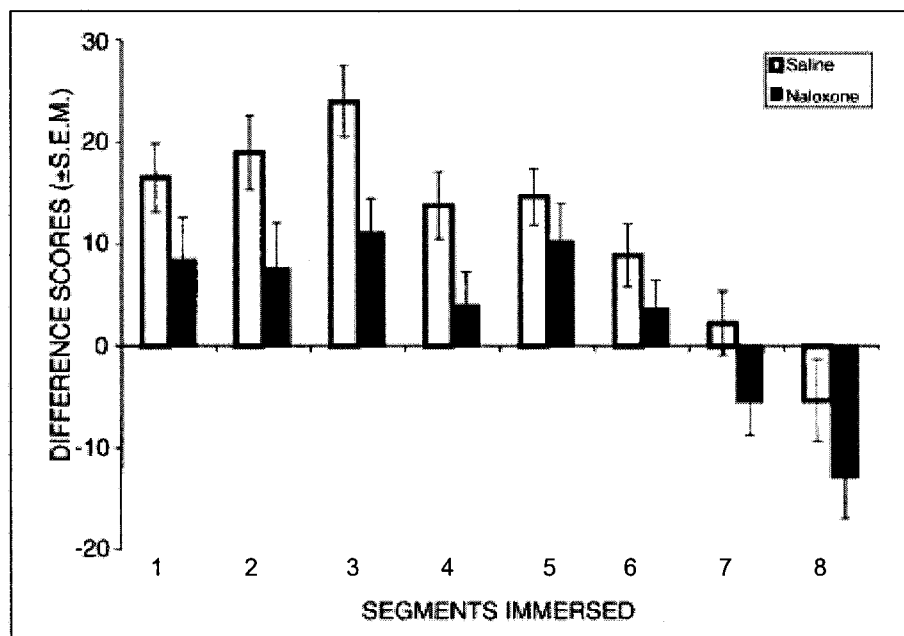


Figure 2. Magnitude of analgesia, illustrated by the difference in pain intensity between the increasing (segments 1–8) and decreasing (segments 8–1) sessions for each segment, of the saline-treated (open bars) and naloxone-treated (filled bars) conditions. The magnitude of analgesia was significantly higher when saline was injected compared to naloxone. The difference between the two treatment conditions is particularly evident for the first segments. This corresponds to a period during which inhibitory systems are not yet recruited for the increasing session and to a period during which inhibitory systems are fully recruited for the decreasing sessions [13,19].

Sex and age

No sex differences emerged in either session for pain intensity ($p_s > 0.10$). Similarly, no significant differences in age were observed between the men and women volunteers ($p > 0.05$).

Discussion

This study shows that the opioid antagonist naloxone attenuated the pain inhibitory systems activated by the spatial summation model, indicating that the systems activated under normal conditions involve endogenous opioids. Since naloxone partially, but not completely, abolished the activation of the pain inhibitory systems, other non-opioid mechanisms may be involved. The results obtained for the saline-treated condition, i.e. significantly different intensity and unpleasantness ratings between the increasing and decreasing sessions and a spatial summation effect observed for the decreasing session only, were exactly the same as those previously obtained [13, 19]. Interestingly, the results obtained for the naloxone-treated condition, i.e. same pain intensity and unpleasantness during the increasing and decreasing sessions regardless of the size of the surface area first stimulated, are similar to those previously obtained for fibromyalgia patients [13].

Physiologically, the inhibitory systems triggered by homotopic painful conditioning (spatial summation) appear closely related to those triggered by heterotopic painful conditioning (diffuse noxious inhibitory controls: DNIC) [16]. In order for the inhibitory systems of these two pain models to be optimally recruited, three characteristics of the painful focus need to be present: high intensity, long duration, and large surface area. Both models also appear to share an opioid-mediated component. Indeed, participation of endogenous opioids in inhibitory systems has been previously suggested in the DNIC model in humans [21] and is currently supported in

the spatial summation model with the present study. In contrast to the above-mentioned studies, Edwards et al. [9] recently reported that naloxone failed to alter DNIC in healthy young volunteers. This apparent discrepancy could be explained by the small sample size employed, the route of administration chosen, the test stimulus used, or the relatively low dose of naloxone given, although a small dose have been used previously to block DNIC [21]. It could also suggest that the model employed by this group of researchers triggers non-opioid systems, which is possible given the multitude of descending mechanisms [20].

Given the multiple pathways of descending inhibition and the methodology employed by our group, it is not possible to identify which pathway is involved. For these reasons we describe the pain inhibitory systems activated by the spatial summation model in general terms. Whether the effects of naloxone observed in the current study are located at supraspinal and/or spinal sites cannot be determined because systemic injections have been administered. What is certain, however, is that the naloxone doses (0.14 mg/kg) administered in our study were sufficient for the antagonist to occupy the opioid receptors at all levels of the neuroaxis. For comparison, in the clinical setting, a dose of 0.1 mg can be used for the partial reversal of opioid depression following the use of opioids during surgery, and a dose of 0.4 mg can be used to counteract an opioid overdose. In the experimental setting, a dose of 10 mg naloxone has been used to reverse endogenous opioid analgesia [1, 4, 17]. It is important to note that intravenous doses of up to 10 mg of naloxone hydrochloride seem to have no effect on the mood (e.g. tension-anxiety) of healthy volunteers participating in experimental pain studies

[11]. Therefore, our differences in pain perception between the two treatment conditions could not have resulted from a naloxone-induced change in affect.

In agreement with our previous findings [13, 19], we observed no differences in the degree of activation of endogenous pain inhibitory systems between men and women during their follicular phase. These results are similar to those reported by France and Suchowiecki [10], who found a similar decrease in nociceptive flexion reflex activity in men and women with the application of forearm ischemia, and very recently by Baad-Hansen et al. [2], who observed no differences between men and women tested during their follicular phase in the modulation of intraoral pain evoked by topical application of capsaicin to the gingiva by hand immersion in ice-water.

A possible therapeutic recommendation made to populations of patients whose pain inhibitory systems are not optimally recruited by the spatial summation model is to stimulate opioidergic pathways via pharmacological and/or non-pharmacological strategies. For the former strategy, treatments can include exogenous opioid agonists or serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor drugs, which activate serotonergic and noradrenergic descending pathways that recruit, in part, opioid peptide-containing interneurons of the dorsal horn [3]. For the latter strategy, treatments can take the form of low-intensity exercise [12]. Of course, further research is required to determine whether the practice of low-intensity exercise can stimulate deficient pain inhibitory systems, but the recommendation is appealing due to the numerous and varied benefits of exercise [18]. In conclusion, the present work is useful not only for expanding

knowledge of the spatial summation model but also for its potential applications in the clinical setting.

Acknowledgements

We thank Paule Julien, Guylaine Leblond, and Serge Daigle for excellent technical assistance; Dr. Dat Nhut Nguyen for medical advise; Philippe Goffaux for helpful comments; and Frederic Leung for proofreading the English manuscript. This project was supported by grants from the *Fondation de l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue* (FUQAT), *Fonds de Recherche en Santé du Québec* (FRSQ) and the *Canadian Institutes of Health Research* (CIHR). Nancy Julien held postgraduate scholarships from *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada* (NSERC) and FRSQ at the time the experimentation was done.

References

- [1] M. Amanzio, A. Pollo, G. Maggi, F. Benedetti, Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids, *Pain* 90 (2001) 205-215.
- [2] L. Baad-Hansen, H.F. Poulsen, H.M. Jensen, P. Svensson, Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC), *Pain* 116 (2005) 359-365.
- [3] A.I. Basbaum, H.L. Fields, Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry, *Annu Rev Neurosci* 7 (1984) 309-338.
- [4] F. Benedetti, M. Amanzio, G. Maggi, Potentiation of placebo analgesia by proglumide, *Lancet* 346 (1995) 1231.
- [5] F. Benedetti, The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia, *Pain* 64 (1996) 535-543.
- [6] F. Benedetti, C. Arduino, M. Amanzio, Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia, *J Neurosci* 19 (1999) 3639-3648.

- [7] D. Bouhassira, O. Gall, D. Chitour, D. Le Bars, Dorsal horn convergent neurones: negative feedback triggered by spatial summation of nociceptive afferents, *Pain* 62 (1995) 195-200.
- [8] S. Bruehl, O.Y. Chung, P. Ward, B. Johnson, J.A. McCubbin, The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic low back pain sufferers: the effects of opioid blockage, *Pain* 100 (2002) 191-201.
- [9] R.R. Edwards, T.J. Ness, R.B. Fillingim, Endogenous opioids, blood pressure, and diffuse noxious inhibitory controls: a preliminary study, *Percept Mot Skills* 99 (2004) 679-687.
- [10] C.R. France, S. Suchowiecki, A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women, *Pain* 81 (1999) 77-84.
- [11] P. Grevert, A. Goldstein, Endorphins: Naloxone fails to alter experimental pain or mood in humans, *Science* 199 (1978) 1093-1095.
- [12] M.K. Bement, K.A. Sluka, Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner, *Arch Phys Med Rehabil* 86 (2005) 1736-1740.

- [13] N. Julien, P. Goffaux, P. Arsenault, S. Marchand, Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition, *Pain* 114 (2005) 295-302.
- [14] E. Kosek, P. Hansson, Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects, *Pain* 70 (1997) 41-51.
- [15] S. Lautenbacher, G.B. Rollman, Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia, *Clin J Pain* 13 (1997) 189-196.
- [16] D. Le Bars, The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones, *Brain Res Brain Res Rev* 40 (2002) 29-44.
- [17] J.D. Levine, N.C. Gordon, H. Fields, The mechanisms of placebo analgesia, *Lancet* 2 (1978) 654-657.
- [18] K. Mannerkorpi, Exercise in fibromyalgia, *Curr Opin Rheumatol* 17 (2005) 190-194.
- [19] S. Marchand, P. Arsenault, Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms, *Pain* 95 (2002) 201-206.

[20] M.J. Millan, Descending control of pain, *Prog Neurobiol* 66 (2002) 355-474.

[21] J.C. Willer, D. Le Bars, T. De Broucker, Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link, *Eur J Pharmacol* 182 (1990) 347-355.

DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION

L'ensemble des données présentées dans l'article 1 suggère que les systèmes inhibiteurs de la douleur, activés par le test de sommation spatiale, ne fonctionnent pas de façon optimale chez les patients souffrant de fibromyalgie comparativement aux patients souffrant de lombalgie chronique et aux sujets en santé. Ce fonctionnement non optimal est illustré, entre autres, par une perception égale de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur au cours des séances ascendantes et descendantes du test de sommation spatiale. Chez les patients souffrant de lombalgie chronique et chez les sujets en santé, la perception de la douleur est significativement moindre au cours de la séance descendante qu'au cours de la séance ascendante, ce qui illustre que les systèmes inhibiteurs sont recrutés dès le début de la séance descendante (Julien et al., 2005). De plus, l'ensemble des données présentées dans l'article 2 suggère que les opioïdes endogènes sont impliqués dans les systèmes inhibiteurs de la douleur activés par le test de sommation spatiale puisque l'activation est significativement diminuée par l'injection systémique de naloxone (Julien et Marchand, 2006).

Le fonctionnement des divers systèmes inhibiteurs dans la fibromyalgie sera d'abord discuté. La relation sera examinée entre les systèmes inhibiteurs de types CIDN avec (1) les opioïdes endogènes et avec (2) la douleur chronique. Enfin, les principales limites des études seront abordées et des pistes de recherche seront suggérées.

Fibromyalgie et systèmes endogènes d'inhibition de la douleur

Niveau spinal

Les systèmes d'inhibition spinaux faisant appel à la théorie du portillon (Melzack et Wall, 1965) semblent fonctionner normalement chez les patients fibromyalgiques. À titre d'exemple, chez des sujets sains et des patients fibromyalgiques, des stimulations non douloureuses (vibration de 100 hertz) ont été faites sur le bras pendant l'application de stimulations mécaniques douloureuses à ce même endroit (avant-bras). Le recrutement des fibres afférentes de gros calibre par la vibration a entraîné une analgésie localisée sur l'avant-bras chez les deux groupes de sujets : les seuils de douleur mécanique étaient significativement augmentés tant chez les sujets sains que chez les patients fibromyalgiques (Kosek et Hansson, 1997).

Niveau du tronc cérébral

Les systèmes d'inhibition du tronc cérébral ne fonctionnent pas normalement chez les patients fibromyalgiques. En effet, le déficit des systèmes inhibiteurs descendants que nous avons observé chez les patients fibromyalgiques avec le modèle de sommation spatiale a aussi été observé avec le modèle classique de contre-irritation. Lautenbacher et Rollman (1997) ont mesuré la sensibilité à des stimulations électriques appliquées sur l'intérieur de l'avant-bras avant et pendant l'application d'une stimulation thermique nociceptive sur le pied. La stimulation douloureuse hétérotopique n'a pas eu d'effet sur les seuils de détection électriques (la plus faible intensité de stimulation perceptible par un sujet ou nécessaire à l'éveil d'une sensation) des sujets sains et des patients fibromyalgiques, seuils qui, par ailleurs, n'étaient pas différents pour ces deux

groupes de participants. Par contre, la stimulation douloureuse hétérotopique a augmenté le seuil de douleur électrique (la plus faible intensité de stimulation qui produit une douleur) des sujets sains, mais pas celui des patients fibromyalgiques. De même, Kosek et Hansson (1997) ont mesuré la sensibilité à plusieurs stimulations somatosensorielles appliquées sur la cuisse droite avant, pendant et après l'application d'une stimulation ischémique nociceptive sur l'avant-bras gauche. La stimulation douloureuse hétérotopique a augmenté le seuil de douleur mécanique des sujets sains, mais pas celui des patients fibromyalgiques.

Niveau cortical

Les systèmes d'inhibition corticaux semblent fonctionner normalement chez les patients fibromyalgiques. Les manipulations cognitives associées à l'hypnose, à la relaxation et à la méditation s'avèrent capables de réduire l'intensité de la douleur de la fibromyalgie (Castel et al., 2007; Kaplan et al., 1993; Wik et al., 1999). De plus, la preuve scientifique de l'efficacité des thérapies cognitivo-comportementales dans la fibromyalgie est établie; des revues systématiques ont confirmé qu'elles améliorent non seulement la douleur mais aussi la fatigue, l'humeur et la capacité fonctionnelle des patients fibromyalgiques (Rossy et al., 1999; Williams, 2003). Par contre, les systèmes d'inhibition cérébro-spinaux, nécessitant l'activation des mécanismes inhibiteurs descendants du tronc cérébral (CIDN), ne fonctionnent pas normalement chez les patients fibromyalgiques. Lorsque des sujets sains s'attendent à ce qu'une stimulation douloureuse hétérotopique (immersion de 2 minutes du bras dans de l'eau froide nociceptive) induise (1) une diminution de la douleur ressentie par les

stimulations électriques et (2) une diminution du réflexe nociceptif induit par ces mêmes stimulations électriques, c'est ce qui est observé (Goffaux et al., 2007). Chez les patients fibromyalgiques, on obtient des résultats différents. Dans la situation « attente d'analgésie », on a observé une diminution des potentiels évoqués et une diminution de la perception de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur, comme chez les sujets sains. Toutefois, l'amplitude du réflexe nociceptif a augmentée (von Bochmann et al., 2007) au lieu de diminuer. Ces résultats suggèrent que chez des sujets sains, les systèmes d'inhibition de la douleur des niveaux corticaux et du tronc cérébral ne sont pas mutuellement exclusifs. Les attentes viendraient moduler les systèmes d'inhibition de type CIDN (Goffaux et al., 2007). Par contre, chez les patients fibromyalgiques, qui nous intéressent plus particulièrement ici, il est possible d'induire une analgésie par la manipulation des attentes mais, contrairement aux sujets sains, cette analgésie ne fait pas intervenir les systèmes inhibiteurs descendants parce qu'ils sont probablement non fonctionnels; elle dépendrait seulement des réponses corticales (von Bochmann et al., 2007).

En somme

En somme, lorsque des procédures faisant appel aux CIDN, c'est-à-dire tests de contre-irritation et de sommation spatiale, sont faites chez des patients fibromyalgiques, (Julien et al., 2005; Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997; von Bochmann et al., 2007), les systèmes inhibiteurs descendants normalement activés par ces procédures ne le sont pas chez les patients fibromyalgiques. Toutefois, lorsque des traitements faisant appel à la théorie du

portillon, telles que le TENS et le massage (Brattberg, 1999; Kosek et Hansson, 1997), et lorsque des manipulations faisant appel aux centres supérieurs sont appliqués, telles que l'hypnose, la relaxation et la méditation (Castel et al., 2007; Kaplan et al., 1993; Wik et al., 1999), les systèmes inhibiteurs correspondants, c'est-à-dire spinaux localisés et corticaux, sont activés normalement. Ces résultats indiquent que les problèmes d'inhibition des afférences nociceptives rencontrés chez les patients fibromyalgiques se limiteraient aux systèmes inhibiteurs de type CIDN. Puisque l'inhibition des afférences nociceptives induite par les systèmes descendants de type CIDN est normalement ressentie sur tout le corps, un dérangement pathologique de ces derniers pourrait entraîner des douleurs diffuses (Mense, 1998).

Systèmes inhibiteurs descendants et opioïdes endogènes

L'intervention d'opioïdes endogènes dans les systèmes d'inhibition activés par le test de sommation spatiale apparaît fort probable. En effet, la naloxone a bloqué partiellement, mais de façon significative, la réponse analgésique observée chez les sujets sains (Julien et Marchand, 2006). Puisque la réponse analgésique observée chez les sujets sains avec naloxone ressemble à celle observée chez les patients fibromyalgiques sans naloxone, nous émettons l'hypothèse que le déficit des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur observé chez ces patients s'expliquerait en partie par une activation insuffisante de leur système opioïde. Cette hypothèse est supportée par les résultats d'une étude récente d'imagerie cérébrale (TEP) dans laquelle un traceur radioactif spécifique aux récepteurs opioïdes μ ($[^{11}\text{C}]$ carfentanil) était utilisé pour déterminer le potentiel de liaison de ces récepteurs chez 17 patients

fibromyalgiques et 17 sujets sains (Harris et al., 2007). Le potentiel de liaison des récepteurs opioïdes μ était (1) globalement inférieur chez les patients comparativement aux sujets sains et (2) également inférieur dans plusieurs régions impliquées dans la modulation de la douleur dont le striatum ventral, le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale. Les auteurs proposent deux raisons pour cette disponibilité inférieure des récepteurs μ chez les fibromyalgiques : les récepteurs μ seraient (1) déjà occupés par un ligand endogène ou (2) internalisés suite à une exposition prolongée. La première raison viendrait expliquer la concentration élevée d'opioïdes endogènes mesurée dans le liquide céphalo-rachidien de patients fibromyalgiques (Baraniuk et al., 2004). En bref, la faible disponibilité des récepteurs μ observée chez les patients fibromyalgiques est possiblement le reflet d'un déficit de leur système opioïde. Cela vient appuyer nos résultats puisque ce déficit pourrait avoir des répercussions sur l'activité des systèmes inhibiteurs descendants qui, comme nous l'avons démontré, font appel aux opioïdes endogènes. Ces derniers amènent une action analgésique directe en pré- et post-synaptique par liaison aux récepteurs opioïdes et une action analgésique indirecte par l'activation des neurones sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques impliquées dans les voies inhibitrices descendantes. Il serait intéressant de déterminer le potentiel de liaison des récepteurs opioïdes μ des structures du tronc cérébral jouant un rôle dans les systèmes inhibiteurs descendants. Pour l'instant, cela s'avère malheureusement difficile à cause du petit volume de ces structures et de la résolution limitée de la TEP (Zubieta et al., 2002). Il serait aussi intéressant de déterminer le potentiel de liaison des récepteurs d'autres neurotransmetteurs impliqués dans les systèmes inhibiteurs descendants et pour lesquels des traceurs radioactifs sont

disponibles. Une étude récente vient d'ailleurs de se pencher sur la relation entre le potentiel de liaison de récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1A}) et la sensibilité à la douleur chez les sujets sains (Martikainen et al., 2007).

Systèmes inhibiteurs descendants et douleur chronique

Des modèles expérimentaux capables d'activer des systèmes inhibiteurs de type CIDN ont été utilisés pour diverses conditions douloureuses chroniques. La présence de douleur chronique s'accompagne-t-elle systématiquement d'un trouble central d'inhibition de la douleur? Les études rapportent un déficit des CIDN pour le syndrome de la fibromyalgie (Julien et al., 2005; Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997), le syndrome du côlon irritable (Wilder-Smith et al., 2004), le syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire (Maixner et al., 1995), la céphalée de tension (Pielsticker et al., 2005; Sandrini et al., 2006) et la migraine (Sandrini et al., 2006; de Tommaso et al., 2007). Ce n'est toutefois pas le cas pour la lombalgie chronique (Julien et al., 2005), l'ostéoarthrite (Kosek et Ordeberg, 2000), la myalgie chronique des trapèzes (Leffler et al., 2002a) et l'arthrite rhumatoïde (Leffler et al., 2002b). Les raisons pouvant expliquer ces différences pourraient se situer au niveau : (1) des mécanismes physiologiques responsables de ces pathologies douloureuses, (2) de l'intensité et/ou de la durée des douleurs et (3) des méthodologies employées (voir Tableau 3) (Leffler et al., 2002b). La situation deviendra plus claire quand plus de pathologies douloureuses chroniques auront été étudiées et que des études prospectives auront été menées pour déterminer si la durée de la douleur, que

celle-ci soit localisée ou généralisée, peut amener un déficit des CIDN et si des douleurs localisées peuvent amener des douleurs diffuses.

Tableau 3

Suggestions méthodologiques pour les études futures s'intéressant aux systèmes inhibiteurs descendants dans la douleur chronique

Modèles expérimentaux comparables quant à la nature, à l'intensité et à la durée du stimulus nociceptif utilisé pour activer les CIDN, ainsi qu'à la grandeur de la surface corporelle stimulée

Variables dépendantes comparables : perception de l'intensité de la douleur / seuil de douleur / amplitude d'un réflexe nociceptif

Populations comparables en termes d'âge, de sexe, de prise de médicaments

Conditions douloureuses comparables en termes de durée et d'intensité de douleur

Augmentation du nombre de participants par groupe

Analyse des résultats à l'aveugle

Suivi prospectif des participants (plus d'une prise de données)

À titre d'exemple, il est intéressant pour l'instant de rappeler que la cooccurrence du syndrome du côlon irritable, du syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, de la céphalée de tension (Aaron et Buchwald, 2001) et de la migraine (Tietjen et al., 2007) avec le syndrome de la fibromyalgie est élevée. À titre d'exemple, Ifergane et al. (2006) rapportent que jusqu'à 22,2 % des patientes migraineuses sévères, suivies à une « clinique de la migraine », souffrent également de fibromyalgie alors que la prévalence de la fibromyalgie dans la population générale se situe aux alentours de 2% (Wolfe et al., 1995). Une enquête réalisée à partir d'une base de données d'assurance-santé américaine a permis d'estimer que, parmi le groupe de personnes souffrant du syndrome du côlon irritable (97 593 personnes), le risque d'avoir au moins une autre

des trois conditions à l'étude (dépression, migraine, fibromyalgie) était soixante fois plus élevé comparativement au groupe de personnes sans syndrome du côlon irritable (27 402 personnes) (Cole et al., 2006). Toutes ces affections à étiologie idiopathique partagent peut-être une physiopathologie commune impliquant les CIDN. Cette suggestion est aussi supportée par un cas anecdotique récent (Ifergane et al., 2007). Effectivement, on rapporte que dans les deux mois qui ont suivi une hémorragie située dans la région du noyau raphé, une femme de 42 ans, par ailleurs en bonne santé, a commencé à souffrir de migraine et de fibromyalgie. Pourtant, aucun nouveau changement n'a été observé lors de l'examen neurologique et du scan d'IRM subséquent à l'apparition de la migraine et de la fibromyalgie. Les auteurs concluent que la cooccurrence de la migraine et de la fibromyalgie apparue suite à l'hémorragie pontique supporte que les systèmes inhibiteurs du tronc cérébral jouent un rôle dans la pathophysiologie de ces syndromes (Ifergane et al., 2007).

Fibromyalgie et désordre du SNC

Un désordre des systèmes endogènes modulant la perception de la douleur apparaît comme l'explication privilégiée du syndrome de la fibromyalgie. En effet, les principales hypothèses émises convergent vers une étiologie d'origine centrale. De fait, comparativement à des sujets sains, leurs mécanismes inhibiteurs centraux seraient diminués [CIDN moins efficaces (Julien et al., 2005; Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997)] alors que leurs mécanismes facilitateurs centraux seraient augmentés [sommation temporelle aux stimuli nociceptifs exagérée (Staud et al., 2001)]. Ces modifications des CIDN et de la sommation temporelle suggéreraient

des dysfonctionnements des systèmes modulateurs de la douleur. L'augmentation de la sensibilité à la douleur rapportée par les patients fibromyalgiques en laboratoire pourrait être interprétée comme étant une tendance à exagérer (Schweinhardt et al., 2008). Pourtant, des études d'imagerie fonctionnelle mentionnent une augmentation de l'activité de plusieurs structures corticales impliquées dans le traitement des informations douloureuses en réponse à des stimuli nociceptifs (Cook et al., 2004; Gracely et al., 2002). La réponse neuronale aux signaux afférents serait donc amplifiée chez ces patients.

Les patients fibromyalgiques auraient aussi des problèmes dans la neurotransmission dopaminergique et opioïdérique. Il a été démontré que chez le sujet sain, il y a libération de dopamine au niveau du striatum suite à des stimulations nociceptives (injection musculaire de salin hypertonique). Par contre, chez le patient fibromyalgique, aucune différence dans la réponse dopaminergique n'est observée entre la condition douloureuse et la condition non douloureuse (Wood et al., 2007b). En outre, chez le sujet sain, le niveau de dopamine libérée est corrélé avec le niveau de douleur perçue mais, chez le patient fibromyalgique, cette corrélation est absente. Ces données suggèrent que la réponse dopaminergique à la douleur serait anormale chez les fibromyalgiques. Une diminution dans la disponibilité des récepteurs opioïdes de type μ (Harris et al., 2007) et des niveaux anormalement élevés d'opioïdes endogènes dans le liquide céphalo-rachidien (Baraniuk et al., 2004) suggèrent que la réponse opioïdérique serait aussi anormale chez ces patients. Des niveaux anormaux de métabolites d'autres neurotransmetteurs dans le liquide céphalo-rachidien, notamment

de la sérotonine et de la noradrénaline (Russell et al., 1992), suggèrent que d'autres systèmes seraient touchés.

Des données récentes suggèrent que la douleur chronique serait associée à des changements dans l'anatomie du cerveau (Schweinhardt et al., 2008). Deux études ont mesuré la densité de la substance grise de patients fibromyalgiques (Kuchinad et al., 2007; Schmidt-Wilcke et al., 2007). Kuchinad et al. (2007) rapportent une diminution globale et une diminution dans des régions associées à la modulation de la douleur (par exemple : cortex cingulaire, insulaire et frontal, thalamus) alors que Schmidt-Wilcke (2007) rapportent une augmentation dans le striatum. La signification fonctionnelle de l'atrophie de la substance grise observée chez les patients fibromyalgiques pourrait expliquer en partie la capacité réduite de leur système endogène d'inhibition de la douleur et les plaintes cognitives qu'ils rapportent (Schweinhardt et al., 2008).

Les multiples dérangements centraux décrits ci-dessus, qui affectent le système de la douleur à plusieurs niveaux, sont consistants avec le symptôme cardinal de la fibromyalgie, soit celui des douleurs diffuses, ressenties sur tout le corps. Bien entendu, il est impossible de statuer si ces observations sont des causes ou des conséquences de la douleur. Puisque la cause doit précéder l'effet, des études prospectives menées dans la population générale seraient nécessaires afin d'établir la temporalité.

Limites

Parmi les limites à prendre en considération, mentionnons d'abord que dans l'article 1 (*Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition*) l'activation des systèmes inhibiteurs de type CIDN était observée à un seul moment. Par conséquent, il n'est pas clair que la diminution dans l'activation de ces systèmes, observée chez les patients fibromyalgiques, soit une cause de la douleur chronique, une conséquence de la douleur chronique ou une combinaison des deux. Les résultats d'une activation normale chez les patients souffrant de lombalgie chronique, obtenus dans cette même étude, semblent par contre suggérer que des systèmes inhibiteurs déficients ne sont probablement pas seulement une conséquence de la douleur chronique.

Une autre limite à considérer, cette fois pour l'article 2 (*Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated*), est le nombre restreint d'hommes (n=10) et de femmes (n=10) inclus dans l'étude. Aucune différence n'a été détectée entre les sexes quant à l'activation des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur par le test de sommation spatiale. Comme ce résultat pourrait être dû à un manque de puissance statistique, il aurait intérêt à être confirmé par une autre étude effectuée auprès d'un plus grand nombre de participants. Mentionnons tout de même que nos résultats concordent avec ceux obtenus par d'autres groupes de recherche qui, eux aussi, rapportent que le sexe des participants n'exerce aucune influence sur l'activation des CIDN (Baad-Hansen et al., 2005; France et Suchowiecki, 1999; Pud et al., 2005; Sandrini et al., 2006).

Malgré ces limites, il est raisonnable d'avancer que les deux études présentées dans cette thèse apportent des éléments nouveaux aux connaissances sur les systèmes inhibiteurs descendants de type CIDN et sur le syndrome de la fibromyalgie.

Avenues de recherche

Plusieurs avenues de recherche surgissent des résultats obtenus dans le cadre de cette thèse ainsi que de la littérature consultée sur les systèmes d'inhibition et sur la fibromyalgie. Nous en proposons quelques-unes. D'abord, tel que mentionné plus tôt dans la discussion, il serait important de mener des études prospectives dans la population générale et de mesurer, entre autres, l'efficacité des systèmes inhibiteurs de type CIDN et les perceptions somatosensorielles (seuils de perception, seuils de douleur, etc.) afin de mieux comprendre l'apparition de douleur chronique et les facteurs de chronicisation de la douleur. Poursuivre les études d'imagerie, en comparant la disponibilité des récepteurs et les structures corticales du système de la douleur des fibromyalgiques à celles de sujets sains et d'autres populations de patients douloureux chroniques permettrait de caractériser les anomalies centrales. Dans le même ordre d'idées, des études de génétique examinant la relation entre le polymorphisme des gènes liés à des neurotransmetteurs impliqués dans les systèmes inhibiteurs descendants de type CIDN chez des patients fibromyalgiques et chez des sujets sains mettraient en évidence l'influence de l'expression de certains neurotransmetteurs dans l'activation anormale des systèmes inhibiteurs descendants de type CIDN chez les fibromyalgiques.

Conclusion

Une multitude de facteurs individuels, cliniques et psychologiques peuvent contribuer au développement et/ou au maintien de la douleur chronique. Cette dernière se caractérise par des changements à différents niveaux du système responsable de la douleur. La présente thèse s'est intéressée à ce qui survient au niveau central et plus précisément aux changements liés à l'inhibition du message douloureux. Les deux objectifs poursuivis étaient (1) de comparer le fonctionnement des systèmes d'inhibition de la douleur de patients fibromyalgiques à ceux de patients lombalgiques chroniques et de sujets sains à l'aide d'un test de sommation spatiale, et (2) de déterminer si les systèmes inhibiteurs activés par ce test étaient opioïdergiques. Ces objectifs ont été atteints; nous avons présenté des données qui supportent que le test de sommation spatiale, développé par Marchand et Arsenault (2002), permet d'étudier des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur de type CIDN, que ces systèmes impliquent les opioïdes endogènes et qu'ils sont déficients dans le syndrome douloureux de la fibromyalgie. Prévenir ou renverser ces déficits d'inhibition serait bénéfique pour la prise en charge de la « douleur-maladie », qui a des conséquences délétères majeures aux plans individuel et sociétal.

REMERCIEMENTS

Cette aventure n'aurait pas eu lieu sans l'enthousiasme débordant de mon directeur de recherche, le D^r Serge Marchand. Il m'a convaincue qu'études doctorales pouvaient rimer avec plaisir. J'avoue qu'il m'est arrivé de douter mais, en bout de piste, je lui donne raison! Je le remercie, entre autres, pour son appui, sa patience et sa confiance.

Je tiens à remercier bien sincèrement le D^r Philippe Goffaux, mon collègue et ami, pour avoir lu et relu les articles, apporté des suggestions, soulevé des discussions passionnantes et apporté des encouragements.

Un tout grand merci à Paule Julien, Guylaine Leblond et Serge Daigle qui ont fait en sorte que les participants étaient entre bonnes mains et que l'équipement fonctionnait rondement.

Je remercie mes collègues de l'assemblée départementale des sciences de la santé et du conseil d'administration de l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT) d'avoir respectivement recommandé et approuvé ma demande de congé de perfectionnement d'un an.

Je suis redevable au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG), au Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) et à l'UQAT pour l'attribution de bourses d'études supérieures. De plus, la contribution financière

du FRSQ, des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de l'UQAT et de l'American Fibromyalgia Syndrome Association (AFSA) a rendu possible la réalisation des études présentées dans cette thèse.

Frederic Leung et Tommy Allen, réviseurs de l'anglais et du français respectivement, méritent toute ma gratitude. Ils ont patiemment relu le texte et l'ont bonifié.

Je remercie les membres de mon comité de thèse, les docteurs Lavigne, Gendron et Marchand, pour la lecture critique qu'ils en ont fait et pour leurs commentaires constructifs.

Merci à ma famille et à mes amis. Leur grande générosité, patience et confiance ont contribué à ce que je mène à bien cette thèse. En terminant, Jacques Bernier, mon amoureux, merci pour tu sais quoi.

LISTE DES RÉFÉRENCES

- Aaron, L.A. et Buchwarld, D. (2001). A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Annals of Internal Medicine*, 134, 868-881.
- Amanzio, M. et Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation- activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of Neuroscience*, 19, 484-494.
- Arsenault, P. et Marchand, S. (2007). Synthèse des mécanismes impliqués dans un syndrome douloureux complexe : la fibromyalgie. *Douleur et Analgésie*, 20, 200-212.
- Arvidsson, U., Riedl, M., Chakrabarti, S., Lee, J.H., Nakano, A.H., Dado, R.J., Loh, H.H., Law, P.Y., Wessendorf, M.W. et Elde, R. (1995). Distribution and targeting of a mu-opioid receptor (MOR1) in brain and spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, 15, 3328-3341.
- Baad-Hansen, L., Poulsen, H.F., Jensen, H.M. et Svensson, P. (2005). Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, 116, 359-365.
- Baraniuk, J.N., Whalen, G., Cunningham, J. et Clauw, D.J. (2004). Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 5, 48.
- Basbaum, A.I. et Fields, H.L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 7, 309-338.
- Berglund, B., Harju, E.L., Kosek, E. et Lindblom, U. (2002). Quantitative and qualitative perceptual analysis of cold dysesthesia and hyperalgesia in fibromyalgia. *Pain*, 96, 177-187.
- Bouhassira, D., Chollet, R., Coffin, B., Lémann, M., Le Bars, D., Willer, J.C. et Jian, R. (1994). Inhibition of a somatic nociceptive reflex by gastric distention in humans. *Gastroenterology*, 107, 985-992.
- Bouhassira, D., Gall, O., Chitour, D. et Le Bars, D. (1995). Dorsal horn convergent neurones: negative feedback triggered by spatial summation of nociceptive afferents. *Pain*, 62, 195-200.
- Brattberg, G. (1999). Connective tissue massage in the treatment of fibromyalgia. *European Journal of Pain*, 3, 235-244.

Buchsbaum, M.S., Davis, G.C. et Bunney, W.E. Jr. (1977). Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects. *Nature*, 270, 620-622.

Burton, A.K., Tillotson, K.M., Main C.J. et Hollis, S. (1995). Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine*, 20, 722-728.

Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Hofbauer, R.K., Ha, B., Chen, J.I. et Carrier, B. (1999). *Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 7705-7709.

Buskila, D. (2007). Genetics of chronic pain states. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 21, 535-547.

Byers, M.R. et Bonica, J.J. (2001). Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. Dans J.D. Loeser (Dir.), *Bonica's Management of Pain* (3^e ed.) (p. 26-72). Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins.

Castel, A., Pérez, M., Sala, J., Padrol, A. et Rull, M. (2007). Effect of hypnotic suggestion on fibromyalgic pain: comparison between hypnosis and relaxation. *European Journal of Pain*, 4, 463-468.

Chauvin, M. et Beaulieu, P. (2005). Pharmacologie des opioïdes. Dans P. Beaulieu (Dir.), *Pharmacologie de la douleur* (p. 39-77). Montréal : Presses de l'Université de Montréal.

Chen, J.C., Smith, E.R., Cahill, M., Cohen, R. et Fishman, J.B. (1993). The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life Sciences*, 52, 389-396.

Cherkin, D.C., Deyo, R.A., Street, J.H. et Barlow, H. (1996). Predicting poor outcomes for back pain seen in primary care using patients' own criteria. *Spine*, 21, 2900-2907.

Clauw, D.J. et Crofford, L.J. (2003). Chronic widespread pain and fibromyalgia : what we know, and what we need to know. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 17, 685-701.

Cole, J.A., Rothman, K.J., Cabral, H.J., Zhang, Y. et Farraye, F.A. (2006). Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterology*, 6, 26.

Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). (2008). Ottawa : Association des pharmaciens du Canada.

- Cook, D.B., Lange, G., Ciccone, D.S., Liu, W.C., Steffener, J. et Natelson, B.H. (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 31, 364-78.
- Cote P., Cassidy, J.D., Carroll, L., Frank, J.W. et Bombardier, C. (2001). A systematic review of the prognosis of acute whiplash and a new conceptual framework to synthesize the literature. *Spine*, 26, E445-E458.
- Croft, P., Rigby, A.S., Boswell, R., Schollum, J. et Silman, A. (1993). The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Journal of Rheumatology*, 20, 710-713.
- Dauvilliers, Y. et Carlander, B. (2007). Fibromyalgie : exemple d'interactions entre sommeil et douleur. *Douleur et Analgésie*, 20, 239-245.
- Dauvilliers, Y. et Touchon, J. (2001). Le sommeil du fibromyalgique : revue des données cliniques et polygraphiques. *Neurophysiologie Clinique*, 31, 18-33.
- Defrin, R., Givon, R., Raz, N. et Urca, G. (2006). Spatial summation and spatial discrimination of pain sensation. *Pain*, 126, 123-131.
- Defrin, R., Ronat, A., Ravid, A. et Peretz, C. (2003). Spatial summation of pressure pain: effect of body region. *Pain*, 106, 471-480.
- Defrin, R. et Urca, G. (1996). Spatial summation of heat pain: a reassessment. *Pain*, 66, 23-29.
- de Tommaso, M., Sardaro, M., Pecoraro, C., Di fruscolo, O., Serpino, C., Lamberti, P. et Livrea, P. (2007). Effects of the remote C fibres stimulation induced by capsaicin on the blink reflex in chronic migraine. *Cephalalgia*, 27, 881-890.
- Diatchenko, L., Slade, G.D., Nackley, A.G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S.A., Shagin, D., Max, M.B., Makarov, S.S. et Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, 14, 135-143.
- Douglass, D.K., Carstens, E. et Watkins, L.R. (1992). Spatial summation in human thermal pain perception: comparison within and between dermatomes. *Pain*, 50, 197-202.
- Edwards, R.R. (2006). Genetic predictors of acute and chronic pain. *Current rheumatology reports*, 8, 411-417.
- El Sobky, A., Dostrovsky, J.O. et Wall, P.D. (1976). Lack of effect of naloxone on pain perception in humans. *Nature*, 263, 783-784.

Evans, C.J., Keith, D.E. Jr., Morrison, H., Magendzo, K. et Edwards, R.H. (1992). Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*, 258, 1952-1955.

Fayad, F., Lefevre-Colau, M.M., Poiraudau, S., Fermanian, J., Rannou, F., Wlodyka Demaille, S., Benyahya, R. et Revel, M. (2004). Chronicité, récurrence et reprise du travail dans la lombalgie : facteurs communs de pronostic. *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 47, 179-189.

Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 565-575.

Fields, H.L. et Basbaum, A.I. (1999). Central nervous system mechanisms of pain modulation. Dans P.D. Wall et R. Melzack (Dir.), *Textbook of pain* (4^e éd.) (p. 309-329). Edinburgh: Churchill Livingstone.

France, C.R. et Suchowiecki, S. (1999). A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women, *Pain* 81, 77-84.

Gall, O., Bouhassira, D., Chitour, D. et Le Bars, D. (1998). Involvement of the caudal medulla in negative feedback mechanisms triggered by spatial summation of nociceptive inputs. *The Journal of Neurophysiology*, 79, 304-11.

Gauthier, N., Sullivan, M.J.L., Adams, H., Stanish, W.D. et Thibault, P. (2006). Investigating risk factors for chronicity: the importance of distinguishing between return-to-work status and self-report measures of disability. *Journal of occupational and environmental medicine*, 48, 312-318.

Gear, R.W., Aley, K.O. et Levine, J.D. (1999). Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *The Journal of Neuroscience*, 19, 7175-7181.

Gibson, S.J., Granges, G., Littlejohn, G.O. et Helme, R.D. (1995). Increased thermal pain sensitivity in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain and the Brain*, 22, 401-411.

Giovengo S.L., Russell I.J. et Larson A.A. (1999). Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 26, 1564-1569.

Goffaux, P., Redmond, W.J., Rainville, P. et Marchand, S. (2007). Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects. *Pain*, 130, 137-143.

Gracely, R.H., Dubner, R., Wolskee, P.J. et Deeter, W.R. (1983). Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature*, 306, 264-265.

- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M. et Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatology*, 46, 1333-1343.
- Gran, J.T. (2003). The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 17, 547-561.
- Green, L.C. et Hardy, J.D. (1958). Spatial summation of pain. *Journal of Applied Physiology*, 13, 457-464.
- Greenspan, J.D., Thomadaki, M. et McGillis, S.L. (1997). Spatial summation of perceived pressure, sharpness and mechanically evoked cutaneous pain. *Somatosensory and Motor Research*, 14, 107-112.
- Grevert, P. et Goldstein, A. (1978). Endorphins: naloxone fails to alter experimental pain or mood in humans. *Science*, 199, 1093-1095.
- Hardy, J.D. (1952). Pricking pain threshold in different body area. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 80, 425-427.
- Harris, R.E., Clauw, D.J., Scott, D.J., McLean, S.A., Gracely, R.H. et Zubieta, J.-K. (2007). Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *The Journal of Neuroscience*, 27, 10000-10006.
- Hasenbring M., Marienfeld, G., Kuhlendahl, D. et Soyka, D. (1994). Risk factors of chronicity in lumbar disc patients. A prospective investigation of biologic, psychologic, and social predictors of therapy outcome. *Spine*, 19, 2759-2765.
- Headley, P.M. et Grillner, S. (1990). Excitatory amino acids and synaptic transmission: the evidence for a physiological function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 11, 205-211.
- Hofbauer, R.K., Rainville, P., Duncan, G.H. et Bushnell, M.C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology*, 86, 402-11.
- Hiller, J.M., Pearson, J. et Simon, E.J. (1973). Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: predominance in the limbic system. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 6, 1052-1062.
- Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., Fothergill, L.A., Morgan, B.A. et Morris, H.R. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258, 577-580.

Ifergane, G., Buskila, D., Simiseshvely, N., Zeev, K. et Cohen, H. (2006). Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia*, 26, 451-456.

Ifergane, G., Shelef, I. et Buskila, D. (2007). Migraine and fibromyalgia developing after a pontine haemorrhage. *Cephalalgia*, 27, 191.

Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P. et Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114, 295-302.

Julien, N. et Marchand, S. (2006). Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neuroscience Letters*, 401, 256-260.

Julius, D. et Basbaum, A.I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413, 203-210.

Jung, B.F., Johnson, R.W., Griffin, D.R. et Dworkin, R.H. (2004). Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*, 62, 1545-1551.

Kaplan, K.H., Goldenberg, D.L. et Galvin-Nadeau, M. (1993). The impact of a meditation-based stress reduction program on fibromyalgia. *General Hospital Psychiatry*, 15, 284-289.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. et Jessell, T.M. (Dir.). (2000). Principles of neural science (4^e éd.). New York : McGraw-Hill.

Kenshalo, D.R., Decker, T. et Hamilton, A. (1967). Spatial summation on the forehead, forearm and back produced by radiant and conducted heat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 63, 510-515.

Kieffer, B.L., Befort, K., Gaveriaux-Ruff, C. et Hirth, C.G. (1992). The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 12048-12052.

Kosek, E., Ekholm, J. et Hansson, P. (1995). Increased pressure pain sensibility in fibromyalgia patients is located deep to the skin but not restricted to muscle tissue. *Pain*, 63, 335-339.

Kosek, E., Ekholm, J. et Hansson, P. (1996). Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain*, 68, 375-383.

Kosek, E. et Hansson, P. (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, 70, 41-51.

Kosek, E. et Ordeberg, G. (2000). Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following surgical pain relief. *Pain*, 88, 69-78.

Kosek, E. (2004). Disturbances of pain perception in fibromyalgia. Dans S. Lautenbacher et R.B. Fillingim (Dir.), *Pathophysiology of pain perception* (p. 77-91). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D.A., Wood, P.B., Chizh, B.A. et Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *The Journal of Neuroscience*, 27, 4004-4007.

Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J. et Arendt-Nielsen, L. (2005). Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*, 115, 410-418.

Lautenbacher, S., Rollman, G.B. et McCain, G.A. (1994). Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 59, 45-53.

Lautenbacher, S. et Rollman, G.B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clinical Journal of Pain*, 13, 189-196.

Lautenbacher, S., Nielsen, J., Andersen, T. et Arendt-Nielsen, L. (2001). Spatial summation of heat pain in males and females. *Somatosensory and Motor Research*, 18, 101-105.

Le Bars, D., Dickenson, A.H. et Besson, J.M. (1979a). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6, 283-304.

Le Bars, D., Dickenson, A.H. et Besson, J.M. (1979b). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non- convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6, 305-327.

Le Bars, D., Gozariu, M. et Cadden, S.W. (2001). Évaluation de la douleur aiguë chez l'animal d'expérience. Première partie. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 20, 347-365.

Le Bars, D. (2002). The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Research Reviews*, 40, 29-44.

Leffler, A-S., Hansson, P. et Kosek, E. (2002a). Somatosensory perception in a remote pain-free area and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from long-term trapezius myalgia. *European Journal of Pain*, 6, 149-159.

- Leffler, A-S., Kosek, E., Lerndal, T., Nordmark, B. et Hansson, P. (2002b). Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *European Journal of Pain*, 6, 161-176.
- Leiknes, K.A., Finset, A., Moum, T. et Sandanger, I. (2007). Course and predictors of medically unexplained pain symptoms in the general population. *Journal of psychosomatic research*, 62, 119-128.
- Levine, J.D., Gordon, N.C., Jones, R.T. et Fields, H.L. (1978). The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature*, 272, 826-827.
- Levine, J.D. et Reichling, D.B. (1999). Peripheral mechanisms of inflammatory pain. Dans P.D. Wall et R. Melzack (Dir.), *Textbook of pain* (4^e éd.) (p. 59-84). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Linton, S.J. (1997). A population-based study of the relationship between sexual abuse and back pain: establishing a link. *Pain*, 73, 47-53.
- Liu, Z., Welin, M., Bragee, B. et Nyberg, F. (2000). A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in human cerebrospinal fluid. *Peptides*, 21, 853-860.
- Macfarlane, G.J., Thomas, E., Croft, P.R., Papageorgiou, A.C., Jayson, M.I. et Silman, A.J. (1999). Predictors of early improvement in low back pain amongst consultants to general practice: the influence of pre-morbid and episode-related factors. *Pain*, 80, 113-119.
- Maixner, W., Fillingim, R., Booker, D. et Sigurdsson, A. (1995). Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain*, 63, 341-351.
- Mansour, A., Fox, C.A., Akil, H. et Watson, S.J. (1995). Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends in Neuroscience*, 18, 22-29.
- Marchand, S. (1998). *Le phénomène de la douleur*. Montréal : Chenelière/McGraw-Hill.
- Marchand, S. (2005). Neurophysiologie de la douleur. Dans P. Beaulieu (Dir.), *Pharmacologie de la douleur* (p. 3-37). Montréal : Presses de l'Université de Montréal.
- Marchand, S. et Arsenault, P. (2002). Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms. *Pain*, 95, 201-206.

Martikainen, I.K., Hirvonen, J., Kajander, J., Hagelberg, N., Mansikka, H., Nagren, K., Hietala, J. et Pertovaara, A. (2007). Correlation of human cold pressor pain responses with 5-HT(1A) receptor binding in the brain. *Brain Research*, 1172, 21-31.

Martinez-Lavin, M. (2007). Dysfonctions du système nerveux sympathique dans la fibromyalgie. *Douleur et Analgésie*, 20, 219-226.

May, A. (2007). Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurological Sciences*, 28, S101-S107.

McMahon, S.B. et Koltzenburg, M. (1990). Novel classes of nociceptors: beyond Sherrington. *Trends in Neurosciences*, 13, 199-201.

Mease, P.J., Clauw, D.J., Arnold, L.M., Goldenberg, D.L., Witter, J., Williams, D.A., Simon, L.S., Strand, C.V., Bramson, C., Martin, S., Wright, T.M., Littman, B., Wernicke, J.F., Gendreau, R.M. et Crofford, L.J. (2005). Fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 32, 2270-2277.

Melzack, R. et Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.

Mense, S. (1998). Descending antinociception and fibromyalgia. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 57, (Suppl. 2), 23-6.

Merskey, H. et Bogduk, N. (Dir.). (1994). *Classification of chronic pain syndromes and definitions of pain terms* (2^e éd.). Seattle: IASP Press.

Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66, 355-474.

Mollereau, C., Parmentier, M., Mailleux, P., Butour, J.L., Moisand, C., Chalon, P., Caput, D., Vassart, G. et Meunier, J.C. (1994). ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Letters*, 341, 33-38.

Müller, C.F., Monrad, T., Biering-Sorensen, F., Darre, E., Deis, A. et Kryger, P. (1999). The influence of previous low back trouble, general health, and working conditions on future sick-listing because of low back trouble. A 15-year follow-up study of risk indicators for self-reported sick-listing caused by low back trouble. *Spine*, 24, 1562-1570.

Munro, G. (2007). Dopamine D(1) and D(2) receptor agonism enhances antinociception mediated by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in the rat formalin test. *European Journal of Pharmacology*, 575, 66-74.

Nielsen, J. et Arendt-Nielsen, L. (1997). Spatial summation of heat induced pain within and between dermatomes. *Somatosensory and Motor Research*, 14, 119-125.

Papageorgiou, A.C., Croft, P.R., Thomas, E., Ferry, S., Jayson M.I. et Silman, A.J. (1996). Influence of previous pain experience on the episode incidence of low back pain: results from the South Manchester Back Pain Study. *Pain*, 66, 181-185.

Pert, C.B. et Snyder, S.H. (1973). Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 179, 1011-1014.

Pert, C.B., Kuhar, M.J. et Snyder, S.H. (1975). Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain. *Life Sciences*, 16, 1849-1853.

Petzke, F., Clauw, D.J., Ambrose, K., Khine, A. et Gracely, R.H. (2003a). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*, 105, 403-413.

Petzke, F., Gracely, R.H., Park, K.M., Ambrose, K. et Clauw, D.J. (2003b). What do tender points measure? Influence of distress on 4 measures of tenderness. *Journal of Rheumatology*, 30, 567-574.

Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K.M. et Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. *Science*, 295, 1737-1740.

Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M. et Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118, 215-23.

Pincus, T., Burton, A.K., Vogel, S. et Field, A.P. (2002). A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*, 27, E109-E120.

Price, D.D., McHaffie, J.G. et Larson, M.A. (1989). Spatial summation of heat-induced pain: influence of stimulus area and spatial separation of stimuli on perceived pain sensation intensity and unpleasantness. *Journal of Neurophysiology*, 62, 1270-1279.

Pud, D., Sprecher, E. et Yarnitsky, D. (2005). Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neuroscience Letters*, 380, 209-213.

Purves, D. (Dir.). (2004). *Neuroscience* (3^e ed.). Sunderland: Sinauer Associates.

Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R.K., Bushnell, M.C. et Duncan, G.H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82, 159-171.

- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B. et Bushnell, M.C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Raja, S.N., Meyer, R.A., Ringkamp, M. et Campbell, J.N. (1999). Peripheral neural mechanisms of nociception. Dans P.D. Wall et R. Melzack (Dir.), *Textbook of pain* (4^e éd.) (p. 11-57). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Roby-Brami, A., Bussel, B., Willer, J.C. et Le Bars, D. (1987). An electrophysiological investigation into the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. Probable involvement of a supraspinal loop. *Brain*, 110, 1497-1508.
- Rossy, L.A., Buckelew, S.P., Dorr, N., Hagglund, K.J., Thayer, J.F., McIntosh, M.J., Hewett, J.E. et Johnson, J.C. (1999). A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Annals of behavioral medicine*, 21, 180-191
- Roy, M., Peretz, I. et Rainville, P. (2008). Emotional valence contributes to music-induced analgesia. *Pain*, 134, 140-147.
- Ruda, M.A., Bennett, G.J. et Dubner, R. (1986). Neurochemistry and neural circuitry in the dorsal horn. *Progress in Brain Research*, 66, 219-268.
- Russell, I.J., Vaeroy, H., Javors, M. et Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 35, 550-556.
- Russell, I.J., Orr M.D., Littman, B., Vipraio, G.A., Alboukrek, D., Michalek, J.E., Lopez, Y. et MacKillip, F. (1994). Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 37, 1593-1601.
- Sandrini, G., Rossi, P., Milanov, I., Serrao, M., Cecchini, A.P. et Nappi, G. (2006). Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia*, 26, 782-789.
- Sarchielli, P., Mancini, M.L., Floridi, A., Coppola, F., Rossi, C., Nardi, K., Acciarresi, M., Pini, L.A. et Calabresi, P. (2007). Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, 8, 737-745.
- Scatton, B. (1993). The NMDA receptor complex. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 7, 389-400.
- Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjörk, E. et Handwerker, H. (1995). Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *The Journal of Neuroscience*, 15, 333-341.

- Schmidt-Wilcke, T., Luerding, R., Weigand, T., Jürgens, T., Schuierer, G., Leinisch, E. et Bogdahn, U. (2007). Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia—a voxel-based morphometry study. *Pain*, 132, Suppl 1, S109-S116.
- Schweinhardt, P., Sauro, K.M. et Bushnell, M.C. (2008). Fibromyalgia: A Disorder of the Brain? *The Neuroscientist*, Feb 12; [Epub ahead of print] PMID: 18270311
- Severeijns, R., Vlaeyen, J.W.S., van den Hout, M.A. et Picavet, H.S.J. (2005). Pain catastrophizing and consequences of musculoskeletal pain: a prospective study in the Dutch community. *The Journal of Pain*, 6, 125-132.
- Smith, B.H., Elliott, A.M., Hannaford, P.C., Chambers, W.A. et Smith, W.C. (2004). Factors related to the onset and persistence of chronic back pain in the community: results from a general population follow-up study. *Spine*, 29, 1032-1040.
- Staud, R., Koo, E., Robinson, M.E. et Price, D.D. (2007). Spatial summation of mechanically evoked muscle pain and painful after sensations in normal subjects and fibromyalgia patients. *Pain*, 130, 177-187.
- Staud, R., Vierck, C.J., Cannon, R.L., Mauderli, A.P. et Price, D.D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91, 165-175.
- Talbot, J.D., Duncan, G.H., Bushnell, M.C. et Boyer, M. (1987). Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain. *Pain*, 30, 221-232.
- Talbot, J.D., Marret, T.S., Evans, A.C., Meyer, E., Bushnell, M.C. et Duncan, G.H. (1991). Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 251, 1355-1358.
- Terenius, L. (1973). Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacologica Toxicologica*, 32, 317-320.
- Terman, G.W. et Bonica, J.J. (2001). Spinal mechanisms and their modulation. Dans J.D. Loeser (Dir.), *Bonica's Management of Pain* (p. 73-152). Philadelphie: Lippincott Williams and Watkins.
- Tershner, S.A. et Helmstetter, F.J. (2000). Antinociception produced by mu opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of mu opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray. *Brain Research*, 865, 17-26.

Thomas, E., Silman, A.J., Croft, P.R., Papageorgiou, A.C., Jayson, M.I. et Macfarlane, G.J. (1999). Predicting who develops chronic low back pain in primary care: a prospective study. *British Medical Journal*, 318, 1662-1667.

Tietjen, G.E., Herial, N.A., Hardgrove, J., Utley, C. et White, L. (2007). Migraine comorbidity constellations. *Headache*, 47, 857-865.

Turner, J.A., Ciol, M.A., Von Korff, M. et Berger, R. (2004). Prognosis of patients with new prostatitis/pelvic pain syndrome episodes. *The Journal of Urology*, 172, 538-541.

Vaeroy, H., Helle, R., Forre, O., Kåss, E. et Terenius, L. (1988). Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*, 32, 21-26.

Valat, J.P., Goupille, P., Rozenberg, S., Urbinelli, R. et Allaert, F. (2000). Acute low back pain: predictive index of chronicity from a cohort of 2487 subjects. *Joint Bone Spine*, 67, 456-461.

Vibes, J. (2001). *Guide de la douleur. Le syndrome douloureux chronique*. Paris : Éditions ESTEM.

Villanueva, L., Chitour, D. et Le Bars, D. (1986a). Involvement of the dorsolateral funiculus in the descending spinal projections responsible for diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *The Journal of Neurophysiology*, 56, 1185-1195.

Villanueva, L. et Le Bars, D. (1985). The encoding of thermal stimuli applied to the tail of the rat by lowering the excitability of trigeminal convergent neurones. *Brain Research*, 330, 245-251.

Villanueva, L., Peschanski, M., Calvino, B. et Le Bars, D. (1986b). Ascending pathways in the spinal cord involved in triggering of diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Journal of Neurophysiology*, 55, 34-55.

Villemure, C., Slotnick, B.M. et Bushnell, M.C. (2003). Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain*, 106, 101-108.

von Bauchman, K., Goffaux, P., Barcellos de Souza, J. et Marchand, S. (2007). Fibromyalgia : spinal hyperexcitability despite evidence of expectancy-mediated analgesia. *Canadian Pain Society (Abstract)*, 12, 142.

Wager, T.D., Rilling, J.K., Smith, E.E., Sokolik, A., Casey K.L., Davidson, R.J., Kosslyn, S.M., Rose, R.M. et Cohen, J.D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303, 1162-1167.

- Watkins, L.R., Hutchinson, M.R., Milligan, E.D. et Maier, S.F. (2007). "Listening" and "talking" to neurons: implications of immune activation for pain control and increasing the efficacy of opioids. *Brain Research Reviews*, 56, 148-169.
- White, K.P., Speechley, M., Harth, M. et Ostbye, T. (1999). The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *Journal of Rheumatology*, 26, 1570-1576.
- Wiendels, N.J., Knuistingh Neven, A., Rosendaal, F.R., Spinhoven, P., Zitman, F.G., Assendelft, W.J.J. et Ferrari, M.D. (2006). *Cephalalgia*, 26, 1434-1442.
- Wik, G., Fischer, H., Bragée, B., Finer, B. et Fredrikson, M. (1999). Functional anatomy of hypnotic analgesia: a PET study of patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain*, 3, 7-12.
- Wilder-Smith, C.H., Schindler, D., Lovblad, K., Redmond, S.M. et Nirkko, A. (2004). Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut*, 53, 1595-1601.
- Willer, J.C., Bouhassira, D. et Le Bars, D. (1999). Bases neurophysiologiques du phénomène de contre-irritation : les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulations nociceptives. *Neurophysiologie Clinique*, 29, 379-400.
- Willer, J.C., De Broucker, T. et Le Bars, D. (1989). Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Journal of Neurophysiology*, 62, 1028-1038.
- Willer, J.C., Roby, A. et Le Bars, D. (1984). Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain - relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain*, 107, 1095-1112.
- Williams, D.A. (2003). Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology*, 17, 649-665.
- Willis, W.D. et Westlund, K.N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14, 2-31.
- Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D., Bennett, R.M., Caro, X.J., Goldenberg, D.L., Russell, I.J. et Yunus, M.B. (1997). A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 40, 1560-1570.

Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J. et Russell, I.J. (1995). Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *Journal of Rheumatology*, 22, 151-156.

Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Abeles, M., Clark, P. et al. (1990). The American College of Rheumatology Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 160-172.

Wood, P.B., Patterson, J.C. 2nd, Sunderland, J.J., Tainter, K.H., Glabus, M.F. et Lilien, D.L. (2007a). Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *The Journal of Pain*, 8, 51-58.

Wood, P.B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., Dagher, A., Hakyemez, H., Rabiner, E.A., Bushnell, M.C. et Chizh, B.A. (2007b). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *European Journal of Neuroscience*, 25, 3576-3582.

Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S., Mima, T., Hanakawa, T., Magata, Y., Kanda, M., Fujiwara, N., Shindo, D., Nagamine, T. et Shibasaki, H. (1997). Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport*, 8, 555-559.

Yasuda, K., Raynor, K., Kong, H., Breder, C.D., Takeda, J., Reisine, T. et Bell, G.I. (1993). Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90, 6736-6740.

Young Casey, C., Greenberg, M.A., Nicassio, P.M., Harpin, R.E. et Hubbard, D. (2008). Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain*, 134, 69-79.

Zimmerman, M. (2004). Basic physiology of pain perception. Dans S. Lautenbacher et R.B. Fillingim (Dir.), *Pathophysiology of pain perception* (p. 1-24). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Zubieta, J.K., Heitzeg, M.M., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R.A., Stohler, C.S., et Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299, 1240-1243.

Zubieta, J.K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., Meyer, C.R., Koeppe, R.A. et Stohler, C.S. (2002). mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *The Journal of Neuroscience*, 22, 5100-5107.

APPENDICE 1

AUTORISATION DES AUTEURS POUR L'INTÉGRATION DE L'ARTICLE 1

L'autorisation d'intégration d'un article écrit en
collaboration à un mémoire ou une thèse a été retirée à
cause des renseignements personnels

APPENDICE 2

AUTORISATION DE L'ÉDITEUR POUR L'INTÉGRATION DE L'ARTICLE 1

**ELSEVIER LIMITED LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Nov 28, 2007

This is a License Agreement between Nancy Julien ("You") and Elsevier Limited ("Elsevier Limited"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier Limited, and the payment terms and conditions.

License Number	1837791213418
License date	Nov 28, 2007
Licensed content publisher	Elsevier Limited
Licensed content publication	Pain
Licensed content title	Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition
Licensed content author	Julien Nancy, Goffaux Philippe, Arsenault Pierre and Marchand Serge
Licensed content date	March 2005
Volume number	114
Issue number	1-2
Pages	8
Type of Use	Thesis / Dissertation
Portion	Full article
Format	Both print and electronic
You are an author of the Elsevier article	Yes
Are you translating?	No
Purchase order number	
Expected publication date	Jan 2008
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
Value added tax 0.0%	0.00 USD
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant

to this license.

No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply to specific license types:

Translation: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article. If this license is to re-use 1 or 2 figures then permission is granted for non-exclusive world rights in all languages.

Website: The following terms and conditions apply to electronic reserve and author websites:

Electronic reserve: If licensed material is to be posted to website, the web site is to be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course if:

This license was made in connection with a course,

This permission is granted for 1 year only. You may obtain a license for future website posting,

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> , and

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Author website with the following additional clauses: This permission is granted for 1 year only. You may obtain a license for future website posting,

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image, and

The permission granted is limited to the personal version of your paper. You are not allowed to download and post the published electronic version of your article (whether PDF or HTML, proof or final version), nor may you scan the printed edition to create an electronic version,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> , and

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Website (regular and for author): "A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx>."

Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Other conditions: None

APPENDICE 3

AUTORISATION DES AUTEURS POUR L'INTÉGRATION DE L'ARTICLE 2

L'autorisation d'intégration d'un article écrit en
collaboration à un mémoire ou une thèse a été retirée à
cause des renseignements personnels

APPENDICE 4

AUTORISATION DE L'ÉDITEUR POUR L'INTÉGRATION DE L'ARTICLE 2

**ELSEVIER LIMITED LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Nov 28, 2007

This is a License Agreement between Nancy Julien ("You") and Elsevier Limited ("Elsevier Limited"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier Limited, and the payment terms and conditions.

License Number	1837790777155
License date	Nov 28, 2007
Licensed content publisher	Elsevier Limited
Licensed content publication	Neuroscience Letters
Licensed content title	Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated
Licensed content author	Julien Nancy and Marchand Serge
Licensed content date	3 July 2006
Volume number	401
Issue number	3
Pages	5
Type of Use	Thesis / Dissertation
Portion	Full article
Format	Both print and electronic
You are an author of the Elsevier article	Yes
Are you translating?	No
Purchase order number	
Expected publication date	Jan 2008
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
Value added tax 0.0%	0.00 USD
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant

to this license.

No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply to specific license types:

Translation: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article. If this license is to re-use 1 or 2 figures then permission is granted for non-exclusive world rights in all languages.

Website: The following terms and conditions apply to electronic reserve and author websites:

Electronic reserve: If licensed material is to be posted to website, the web site is to be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course if:

This license was made in connection with a course,

This permission is granted for 1 year only. You may obtain a license for future website posting,

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> , and

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Author website with the following additional clauses: This permission is granted for 1 year only. You may obtain a license for future website posting.

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image, and

The permission granted is limited to the personal version of your paper. You are not allowed to download and post the published electronic version of your article (whether PDF or HTML, proof or final version), nor may you scan the printed edition to create an electronic version,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> , and

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Website (regular and for author): "A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx>."

Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Other conditions: None
